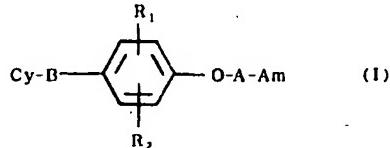


BEST AVAILABLE COPY

©1990 DERWENT PUBLICATIONS LTD

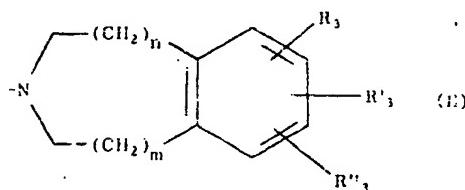
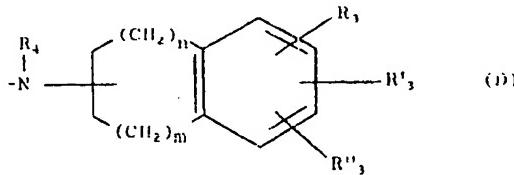
90-248508/33 B05 SNFI 07.02.89
SANOFI SA *EP -382-628-A
07.02.89-FR-001555 (16.08.90) A61k-31/39 C07d-219/04
C07d-401/12 C07d-405/12-C07d-409/12 C07d-471/04
New cyclo-amino-alkoxy-phenyl derivs. - for treating the
cardiovascular system, eye disease (e.g. glaucoma) and to
potentiate anticancer drugs and as veterinary prods.
C90-107299 R(AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI
LIU NI SE)

Cyclic aminonikoxy-phenyl cpds. of formula (1) and their
salts are new:



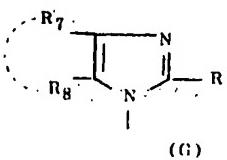
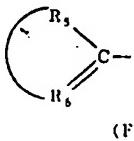
B = S, SO or SO₂;
R₁, R₂ = H, Me, Et or halogen;
A = 2-3C alkylene or 2-hydroxypropylene in which OH is opt.
substd. by 1-4C alkyl;
Am = gp. (D) or (E):

B(6-D₅, 7-H, 12-C₁₀, 12-F1B, 12-F5, 12-G7, 12-L4) 6



EP-382628-A+

R₁, R'₃, R''₃ = H, halogen, 1-4C alkyl or 1-4C nukoxy;
R₄ = H or 1-8C alkyl;
Cy = gp. (F) or (G):



R = H, 1-8C alkyl, 3-6C cycloalkyl, benzyl or phenyl (opt.
substd. by one or more of halogen, 1-4C alkyl, 1-4C
nukoxy or NO₂);

R₅ + R₆ together complete:

(i) an opt. aromatic mono- or bicyclic 5-10C carbocyclic
gp. opt. substd. by R in the position α to the methine gp.;
(ii) an opt. aromatic 5-membered heterocycle, in which
the heteroatoms are O, S, N, NR₉, (O+N), (O+NR₉),
(S+N), (S+NR₉), (N+N) or (N+NR₉) opt. substd. by
R in the position α to the methine gp. and opt. substd. by
1 or 2 of 1-4C alkyl and Ph; or

(iii) an opt. aromatic mono- or bicyclic 6-10 membered
heterocycle, in which the heteroatoms are as for (ii), opt.
substd. by R in the position α to the methine gp.;
R₇, R₈ = H, 1-4C alkyl or Ph; or together complete an opt.
aromatic 6-membered carbocycle;
R₉ = H, 1-4C alkyl, phenyl, benzyl or halobenzyl.

LSE

(1) have calcium translocation inhibiting, bradycardiac,
hypotensive and antiadrenergic activity. They are useful
for treatment of cardiovascular disorders, esp. angina
pectoris, hypertension, arrhythmia and cerebral circulatory
insufficiency. They also potentiate the action of antineoplastic
agents. Daily dose is 2-50 mg.

(1) can also be used (opt.) in combination with an anti-
inflammatory agent for reducing and/or controlling
excessive intraocular pressure. They are thus useful for
treating ocular disorders, esp. glaucoma. 5 ng to 0.5 mg (1)
is administered per eye.

SPECIFICALLY CLAIMED

14 Cpd. (1), e.g.:
1-(4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isouquinolin-
-2-yl)-propoxy]-benzenesulphonyl)-2-isopropyl-indolizine
(1a);

EP-382628-A+/1

©1990 DERWENT PUBLICATIONS LTD

90-248508/33

2-ethyl-3-(4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-
isoquinolin-2-yl)-propoxy]-benzenesulphonyl)-benzothiophene;

4-(4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-iso-
quinolin-2-yl)-propoxy]-benzenesulphonyl)-5-isopropyl-
oxazole; and

3-(4-(N-methyl-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-
amino)-propoxy)-benzenesulphonyl-2-isopropyl-pyrazolo
(1,5-a)pyridine.

PREPARATION

(a)

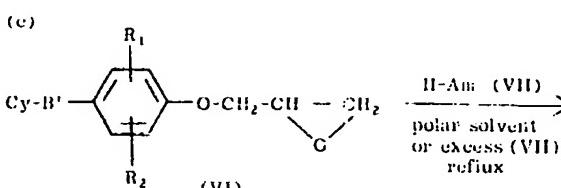
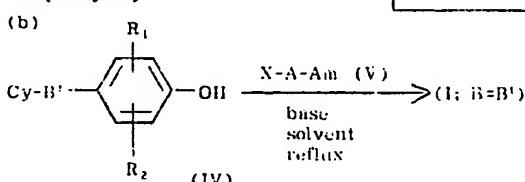
Cy-H' - O - A - X
(II)

H-Am (III)
acid acceptor
solvent
ambient to
reflux temp.

(I; B=B')

B' = S or SO₂;
X = halogen, 1-4C alkylsulphonyloxy or 6-10C aryl-

sulphonyloxy.



(I; B=B'; A = CH₂CH(OH)CH₂)

The prod. may be alkylated with a 1-4C alkyl halide in
EP-382628-A+/2

©1990 DERWENT PUBLICATIONS LTD

presence of a strong base to give A = $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O alkyl})\text{CH}_2$.
(d) (I; B = S) may be oxidised to (I; B = SO or SO_2),
pref. with NaIO_4 , KMnO_4 or 3-chloroperbenzoic acid.

EXAMPLE

A mixt. of 1.1 g I-(4-(3-bromopropoxy)-benzenesulphonyl)-2-isopropyl-indolizine, 1.14 g 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-Isoquinoline, 1.38 g K_2CO_3 and 5 ml DMSO was stirred 22 hrs, then worked up by CH_2Cl_2 extn, and silicon gel chromatography to give 1.05 g (76.5%) of (Ia), oxalate m.pt. 120-122°C.

(45pp941JMDwgNo0/0)
(F) ISR: EP-287696 US4379187

EP-382628-A/3



(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication : **0 382 628 B1**

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication du fascicule du brevet :
04.05.94 Bulletin 94/18

(21) Numéro de dépôt : **90400324.1**

(22) Date de dépôt : **06.02.90**

(51) Int. Cl.⁵ : **C07D 471/04, A61K 31/395,
A61K 31/47, A61K 31/435,
A61K 31/34, A61K 31/38,
A61K 31/415, C07D 401/12,
C07D 405/12, C07D 217/04,
C07D 409/12**

(54) Dérivés aminoalkoxyphényle, leur procédé de préparation ainsi que les compositions en contenant.

Le dossier contient des informations techniques présentées postérieurement au dépôt de la demande et ne figurant pas dans le présent fascicule.

(30) Priorité : **07.02.89 FR 8901555**

(43) Date de publication de la demande :
16.08.90 Bulletin 90/33

(45) Mention de la délivrance du brevet :
04.05.94 Bulletin 94/18

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(56) Documents cités :
**EP-A- 0 235 111
EP-A- 0 287 696
US-A- 4 379 167
Roche Lexikon d. Medizin, Urban + Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 2ème ed., 1987, p. 190-191;**

(73) Titulaire : **ELF SANOFI
32-34, rue Marbeuf
F-75008 Paris (FR)**
(84) **CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE AT**
Titulaire : **S.A. SANOFI PHARMA N.V.
Avenue de Béjar 1
B-1120 Bruxelles (BE)**
(84) **BE**

(72) Inventeur : **Gubin, Jean
Avenue des Citronniers, 24
B-1020 Bruxelles 2 (BE)**
Inventeur : **Chatelain, Pierre
Avenue du Haras 111
B-1150 Bruxelles (BE)**
Inventeur : **Luchetti, Jean
Rue des Combattants 23A
B-5860 Chastre (BE)**

(74) Mandataire : **Le Guen, Gérard et al
CABINET LAVOIX 2, place d'Estienne d'Orves
F-75441 Paris Cédex 09 (FR)**

EP 0 382 628 B1

Il est rappelé que : Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

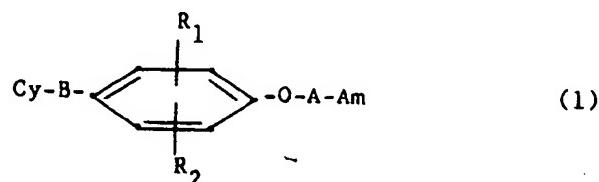
Description

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à de nouveaux dérivés cycliques et plus particulièrement à de nouveaux dérivés aminoalkoxyphényle ainsi qu'à leur procédé de préparation.

5 US-4 379 167 décrit des 1-aryloxy-4-amino-2-butanol possédant des propriétés anti-arythmiques et anti-adrénergiques β . Par ailleurs, EP-235 111 décrit des dérivés d'indolizine ayant une activité anti-calcique et β -bloquante.

L'invention a pour objet de nouveau aminoalkoxyphényle de formule générale :

10

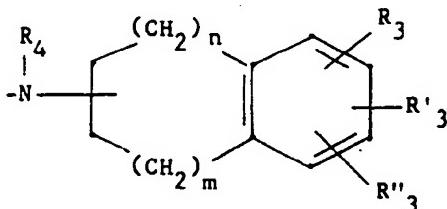


15

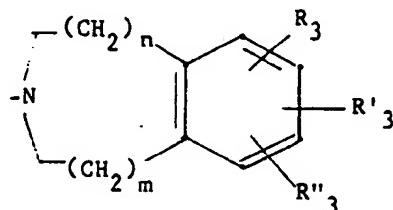
dans laquelle :

- B représente un groupement -S-, -SO- ou -SO₂-,
 20 R₁ et R₂, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, le radical méthyle ou éthyle ou un halogène tel que chlore, brome ou iodé,
 A représente un radical alkylène, linéaire ou ramifié, ayant de 2 à 5 atomes de carbone ou le radical hydroxy-2 propylène dans lequel l'hydroxy est éventuellement substitué par un radical alkyle inférieur,
 25 Am représente un groupement :

30



ou



35

(D)

(E)

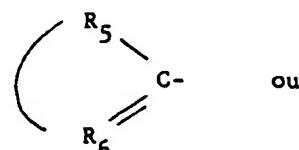
40

dans lequel : R₃, R'₃ et R''₃, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un atome d'halogène tel que chlore ou brome, un groupement alkyle inférieur ou un groupement alkoxy inférieur,

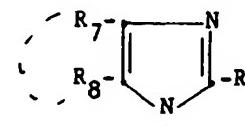
45

R₄ représente l'hydrogène ou un radical alkyle, n et m, identiques ou différents, représentent chacun 0, 1, 2 ou 3, Cy représente un groupement de formule :

50



ou



55

(F)

(G)

R représente l'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical benzyle ou un radical

phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, qui peuvent être identiques ou différents, sélectionnés parmi des atomes d'halogène, par exemple fluor, chlore ou brome ou parmi des groupements alkyles inférieurs, alkoxy inférieurs ou nitro,

5 R₅ et R₆ sont pris ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, pour former :

- un groupement carbocyclique mono- ou dicyclique éventuellement aromatique ayant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement substitué par un groupement R en position α par rapport au groupement méthyne,
- un groupement hétérocyclique à 5 sommets éventuellement aromatique, les hétéroatomes ou hétérogroupes étant sélectionnés parmi des groupements O, S, N,

10



O et N ; O et

15



S et N ; S et

20



N et N ; N et

25

le groupement hétérocyclique étant éventuellement substitué par un groupement R en position α par rapport au groupement méthyne et éventuellement substitué par un ou deux groupements sélectionnés parmi des groupements alkyles inférieurs et phényle,

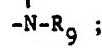
30

- un groupement hétérocyclique ayant de 6 à 10 sommets, mono- ou dicyclique et éventuellement aromatique, les hétéroatomes ou hétérogroupes étant sélectionnés parmi des groupements O, S, N,



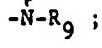
O et N ; O et

35



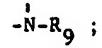
S et N ; S et

40



N et N ; N et

45



le groupement hétérocyclique étant éventuellement substitué par un groupement R en position α par rapport au groupement méthyne,

R₇ et R₈, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical phényle ou lorsqu'ils sont pris ensemble, avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, représentent un carbocycle à 6 sommets éventuellement aromatique,

50 R₉ représente l'hydrogène, un groupement alkyle inférieur, phényle, benzyle ou halogénobenzyle.

Dans le présent contexte, aussi bien dans la description que dans les revendications, les termes ci-dessous comportent les significations suivantes :

55 "alkyle" désigne les restes d'hydrocarbures, aliphatiques saturés linéaires ou ramifiés, ayant jusqu'à 8 atomes de carbone tels que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle, n-pentyle, néopentyle, n-hexyle, n-heptyle ou n-octyle.

"alkyle inférieur" désigne les restes d'hydrocarbures saturés, linéaires ou ramifiés, ayant jusqu'à 4 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertiobutyle ou méthyl-1 propyle, "alkoxy inférieur" désigne un groupement hydroxy substitué par un groupement alkyle inférieur tel que défini

ci-dessus,

"cycloalkyle" désigne un groupement alicyclique ayant de 3 à 6 atomes de carbone, tels que cyclopropyle ou cyclohexyle.

5 Ainsi, en tenant compte des significations suivantes :

R représente, en particulier, un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, iso-butyle, tertiobutyle, méthyl-1 propyle, n-pentyle, néopentyle, phényle, monofluoro-, mono-chloro-, ou monobromophényle, difluoro-, dichloro- ou dibromophényle, monométhyl- ou diméthylphényle, monométhoxy- ou diméthoxyphényle, un radical méthylphényle substitué par un atome d'halogène ou un radical cyclopropyle ou cyclohexyle,

10 R₃, R'₃ et R"₃ représentent en particulier le radical méthyle ou méthoxy ou un atome de chlore,

R₄ représente en particulier un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, iso-butyle, tertiobutyle, n-pentyle, néopentyle, n-hexyle, n-heptyle ou n-octyle,

15 A représente, en particulier, une chaîne éthylène-1,2, propylène-1,3, méthyl-2 propylène-1,3, tétraméthylène-1,4 ou pentaméthylène-1,5,

Cy représente, en particulier, un groupement phényle, cyclohexényle, indényle, naphtyle, dihydronaphtyle, pyridyle, dihydropyridyle, furyle, dihydrofuryle, thiényle, dihydrothiényle, pyrrolyle, dihydropyrrolyle, pyrazolyde, imidazolyde, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, oxazolyde, isoxazolyde, thiazolyde, benzofuryle, benzothiényle, indolyle, benzimidazolyde, benzoxazolyde, quinoléinyle, benzisoxazolyde, cinnolinyle, quinoxalinyle, quinazolinyle, indolizinyle, thiénopypyridyle, tétrahydrothiénopypyridyle, pyrrolopypyridyle, pyrazolopyridyle, pyrrolopyridazinyle, imidazopyridyle.

Une classe particulière de composés de formule (1) sont ceux dans laquelle Cy représente un groupement indolizinyle, benzofuryle, benzothiényle, indolyle, oxazolyde, pyrazolyde, phényle, pyrazolo[1,5-a]pyridyle ou imidazo[1,2-a]pyridyle.

25 Une autre classe de composés de l'invention peut être représentée par la formule (I) dans laquelle R₁ et R₂ représentent chacun l'hydrogène.

Comme composés particulièrement intéressants de formule (1), on peut également citer ceux dans lesquels R₃, R'₃ et R"₃ représentent hydrogène ou méthoxy.

30 D'autres composés intéressants de formule (1) sont ceux dans lesquels R représente le groupement isopropyle ou cyclopropyle.

L'invention se rapporte également aux sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (1) formés à partir d'un acide organique ou inorganique.

35 Comme exemples de sels organiques de ce genre, on peut citer les oxalate, maléate, fumarate, méthanesulfonate, benzoate, ascorbate, pamoate, succinate, hexamate, bisméthylènesalicylate, éthanedisulfonate, acétate, propionate, tartrate, salicylate, citrate, gluconate, lactate, malate, cinnamate, mandélate, citraconate, aspartate, palmitate, stéarate, itaconate, glycolate, p-aminobenzoate, glutamate, benzènesulfonate et théophylline acétate ainsi que les sels formés à partir d'un acide aminé tel que le sel de lysine ou d'histidine.

40 Comme exemples de sels inorganiques de ce genre, on peut citer les chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, sulfamate, phosphate et nitrate.

Les composés de formule (1) peuvent exister dans certains cas sous la forme d'isomères optiques notamment en raison du carbone asymétrique présent lorsque A représente une chaîne hydroxy-2 propylène.

45 L'invention se rapporte à la fois à l'ensemble des isomères des composés de formule (1), isomères considérés sous forme dextrogyre ou lévogyre ou, sous forme de mélange, par exemple sous forme de mélange racémique.

On a trouvé que les composés de l'invention possèdent de remarquables propriétés pharmacologiques notamment des propriétés inhibitrices de la translocation calcique ainsi que des propriétés bradycardisantes, hypotensives et antiadrénergiques.

50 De ce point de vue, les composés préférés de l'invention sont ceux dans lesquels B représente un groupement -SO₂-.

Ces propriétés sont capables de rendre les composés en question très utiles dans le traitement de certains syndromes pathologiques du système cardiovasculaire en particulier dans le traitement de l'angine de poitrine, de l'hypertension, de l'arythmie, de l'insuffisance circulatoire cérébrale.

55 Dans le domaine antitumoral, les composés de l'invention pourront être utiles comme potentialisateurs d'anticancéreux.

Selon la voie d'administration choisie, la posologie journalière pour un être humain pesant 60 kg se situera entre 2 et 50 mg de principe actif.

De même, les composés de l'invention pourront être utilisés seuls ou en association avec un agent anti-inflammatoire, pour réduire et/ou contrôler la pression intraoculaire excessive. A cet effet, les composés de l'in-

vention pourront être utilisés pour le traitement d'affections pathologiques oculaires en particulier dans le traitement du glaucome.

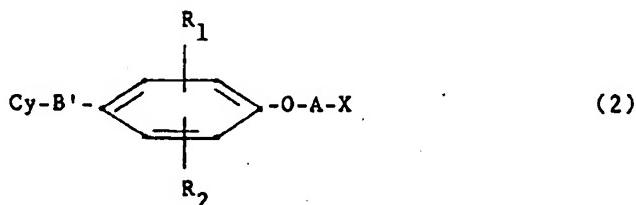
5 Généralement, on administrera, à chaque œil, de 5mg à 0,5mg de principe actif selon l'invention, la fréquence journalière d'administration dépendant de la gravité de l'affection à traiter.

En conséquence, l'invention se rapporte également à des compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant, comme principe actif au moins un composé de formule (1) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

Les composés de l'invention peuvent être obtenus comme suit :

10 I. - Les composés de formule I dans laquelle B représente un groupement -S- ou -SO₂- et A représente un radical alkylène peuvent être préparés, selon l'invention, en condensant, en présence d'un accepteur d'acide et dans un solvant polaire tel que le diméthylsulfoxyde ou un alcool par exemple le butanol, une cétone telle que la méthyl-éthyl-cétone, ou un solvant non polaire tel qu'un hydrocarbure aromatique, par exemple le benzène, le toluène ou un xylène, un dérivé alkoxy-4 phényle de formule générale :

15



20 25 dans laquelle B' représente un groupement -S- ou -SO₂-, Cy, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, A représente un radical alkylène tel que défini dans la formule (1) et X représente un atome d'halogène, de préférence le brome, ou un groupement alkylsulfonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone tel que par exemple méthanesulfonyloxy ou arylsulfonyloxy ayant de 6 à 10 atomes de carbone tel que benzènesulfonyloxy ou p-toluenesulfonyloxy, avec une amine de formule générale :

30



dans laquelle Am a la même signification que précédemment pour former le dérivé souhaité de formule (1) sous forme de base libre.

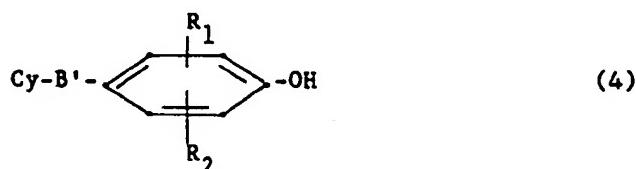
35

Généralement, la condensation en question est effectuée à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu, l'accepteur d'acide pouvant être par exemple un carbonate ou hydroxyde de métal alcalin ou un excès d'amino acide de formule (3).

Les composés de formule (2) en question peuvent être obtenus :

a) lorsque X est un halogène, par condensation d'un dérivé hydroxy-4 phényle de formule générale :

40



45

dans laquelle Cy, B', R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, avec un dihalogénoalcane de formule générale :



50

dans laquelle A représente un radical alkylène tel que défini dans la formule (1) et Hal représente un atome d'halogène de préférence le brome et ce, au reflux, dans un solvant tel que la méthyl-éthyl-cétone ou le N,N-diméthylformamide et en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium, un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, un hydroxyde de métal alcalin par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou un alcoolate de métal alcalin par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium.

55

b) lorsque X représente un groupement alkylsulfonyloxy ou arylsulfonyloxy, par condensation d'un halogénure de formule générale :

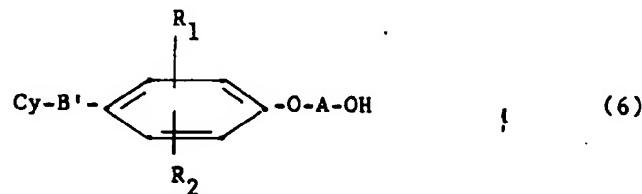


dans laquelle W représente un radical alkylsulfonyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple mé-

thanesulfonyle ou arylsulfonyle ayant de 6 à 10 atomes de carbone, par exemple benzènesulfonyle ou p-toluènesulfonyle, dans un solvant accepteur d'acide, par exemple la pyridine, avec un dérivé hydroxy alkoxy de formule générale :

5

10



15 dans laquelle Cy, B', R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment et A représente un radical alkylène tel que défini dans la formule (1).

Quant aux composés de formule (6), ceux-ci peuvent être préparés en condensant dans un solvant approprié tel que le N,N-diméthylformamide et en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium, un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium ou un alcoolate de métal alcalin par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium, un dérivé d'indolizine de formule (4) ci-dessus, avec un alcool halogéné de formule générale :



25 dans laquelle A représente un radical alkylène tel que défini dans la formule (1) et Hal a la même signification que précédemment.

Les amines de formule (3) sont des composés connus ayant été décrits dans les demandes de brevets européens No. 219.813 et 227.986 ou peuvent être préparées selon les méthodes y décrites.

Certains composés de formule (4) sont des composés connus par exemple ceux dans lesquels Cy représente un groupement benzofuryl ou benzothiényl et B' représente un groupement -SO₂- (brevet US N° 4.117.128) ou dans lesquels Cy représente un groupement indolizinyl-1 (demande EP N° 235.111).

Généralement, les autres composés de formule (4) peuvent être préparés en adaptant au composé désiré la méthode décrite dans le susdit brevet US ou les méthodes décrites ci-dessous.

Dans la plupart des cas, les composés de formule (4) peuvent être obtenus à partir d'un groupement benzènesulfonyle ou phénylthio, ce groupement étant O-protégé en position 4.

35 On fixe le groupement en question au carbocycle ou hétérocycle approprié en utilisant une réaction de Friedel-Crafts et on déprotège l'oxygène en position 4 du groupement benzènesulfonyle ou phénylthio au moyen de procédés classiques pour régénérer le groupement hydroxyle.

On a repris ci-dessous des exemples de procédés utilisés couramment pour préparer des dérivés de formule (4) :

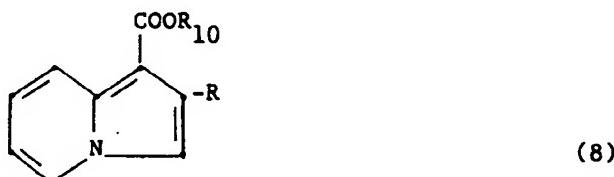
40

a) Composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement (F)

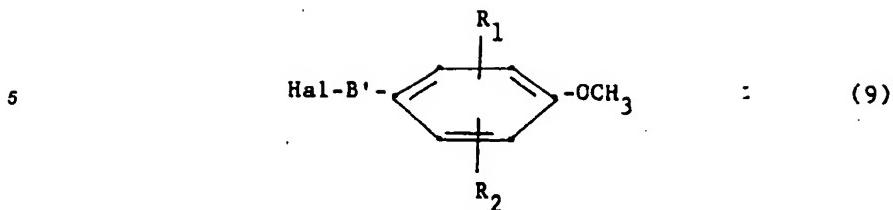
45 1) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 indolizinyl-3 peuvent être préparés en faisant réagir un dérivé d'indolizine de formule générale :

45

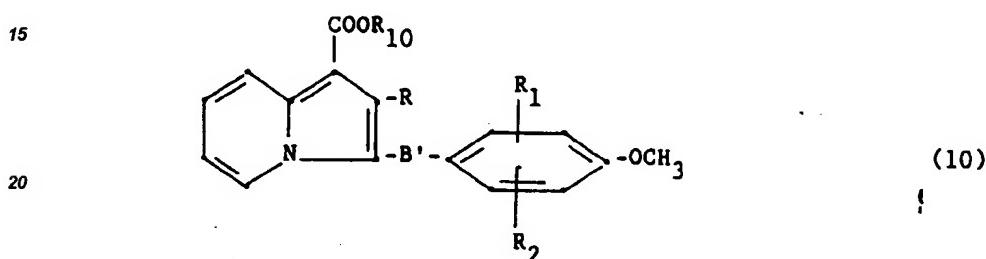
50



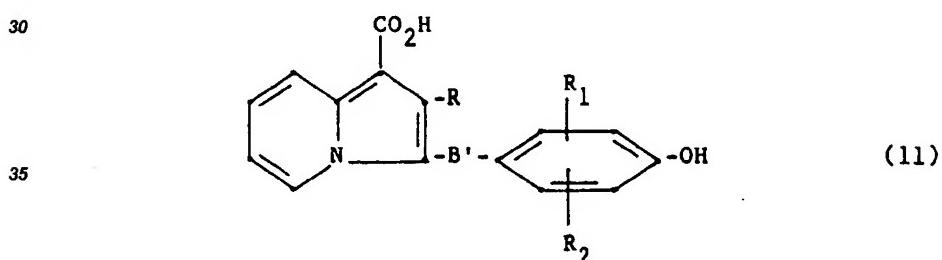
55 dans laquelle R a la même signification que précédemment et R₁₀ représente un radical alkyle inférieur de préférence éthyle, avec un halogénure de formule générale :



10 dans laquelle B', R₁, R₂ et Hal ont la même signification que précédemment et en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts tel que le chlorure d'aluminium, ce qui fournit un composé de formule générale :



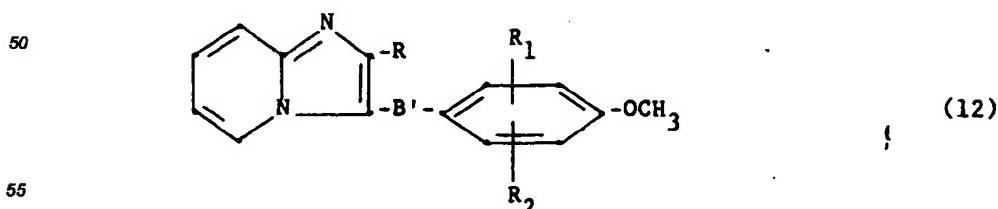
25 dans laquelle B', R, R₁, R₂ et R₁₀ ont la même signification que précédemment.
 On déméthyle ensuite le composé de formule (10) au moyen d'un mélange éthanethiol/chlorure d'aluminium, pour obtenir le dérivé méthoxy-4 phényle de formule générale :



40 dans laquelle B', R, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, dérivé que l'on chauffe aux environs de 200°C ce qui fournit le composé souhaité de formule (4).

Les composés de formule (8) sont soit des composés connus ayant été publiés dans J. Chem. Soc. 1962 pp. 2627-2629 soit des composés qui peuvent être préparés selon la méthode y décrite.

45 2) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 imidazo[1,2-a]pyridyl-3 peuvent être obtenus en faisant réagir une R-2 imidazo[1,2-a] pyridine avec un halogénure de formule (9), en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts tel que le chlorure d'aluminium, ce qui fournit un composé de formule générale :



dans laquelle B', R, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment.

On démethylle ensuite le composé de formule (12) en utilisant un agent approprié par exemple l'acide

bromhydrique ou un mélange éthanethiol/chlorure d'aluminium pour donner le composé désiré de formule (4).

5 Certaines aryl-2 imidazo[1,2-a] pyridines sont connues d'après J. Med. Chem. 8, p. 305 (1965). Les autres R-2 imidazo[1,2-a] pyridines peuvent être obtenues selon la méthode décrite dans la susdite référence ou en utilisant des procédés classiques.

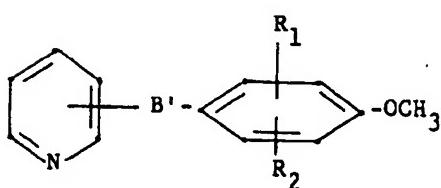
D'une autre manière, les composés de formule (12) peuvent être obtenus à partir d'une R-2 halo-3 imidazo[1,2-a] pyridine et d'un sel de métal alcalin d'un dérivé méthoxy-4 de formule (15).

10 3) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement pyridyle ou R-3 pyridyle-4 peuvent être obtenus en démethylant avec un agent approprié tel que l'acide bromhydrique aqueux, un dérivé méthoxy-4 phényle de formule générale :

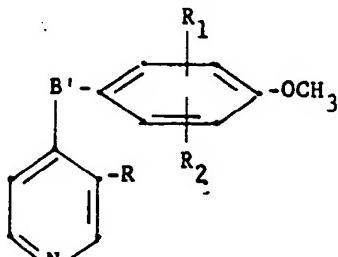
15

20

25



(13)



(13')

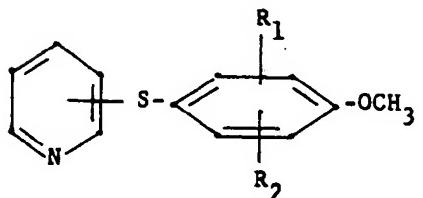
dans laquelle B', R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment et R a la même valeur que ci-dessus à l'exception d'hydrogène, pour fournir les composés désirés de formule (4).

30 Les composés de formule (13) et (13') dans lesquels B' représente un groupement -SO₂- peuvent être préparés en oxydant un dérivé sulfure de formule générale :

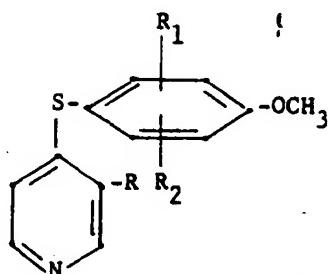
35

40

45



(14)



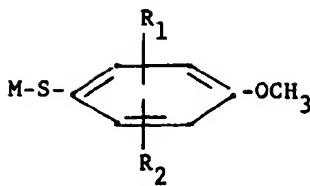
(14')

dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment et R a la même signification que dans la formule (13) ou (13').

50 Certains composés de formule (14) sont des composés connus ayant été décrits dans le brevet U.S. No. 4.128.552. Les autres composés de formule (14) peuvent être obtenus, selon la méthode décrite dans le susdit brevet U.S. Les composés de formule (14') quant à eux peuvent être préparés à partir de R-3 pyridine dans laquelle R est autre qu'hydrogène, par oxydation avec le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique, ce qui fournit le dérivé R-3 pyridine-N-oxyde correspondant que l'on fait réagir avec un mélange acide nitrique/acide sulfurique pour donner le dérivé R-3 nitro-4 pyridine-N-oxyde correspondant.

55 On fait alors réagir ce dérivé nitro d'abord avec le bromure d'acétyle ensuite avec la poudre de fer dans l'acide acétique pour donner le dérivé R-3 bromo-4 pyridine correspondant qui lorsqu'on le traite avec un dérivé thiophénol de formule générale :

5

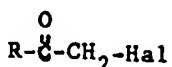


(15)

10 dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment et M représente un atome de métal alcalin tel que sodium, fournit le dérivé désiré de formule (14').

4) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 quinoléiny-3 peuvent être préparés en faisant réagir une α -halocétone de formule générale :

15

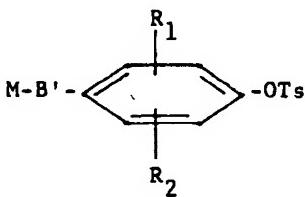


(16)

20

dans laquelle R et Hal ont la même signification que précédemment, avec un dérivé métallique de formule générale :

25

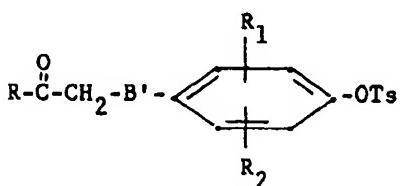


(17)

30

dans laquelle M, B', R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment et Ts représente un groupement p-toluenesulfonyl, ce qui fournit une cétone de formule générale :

35



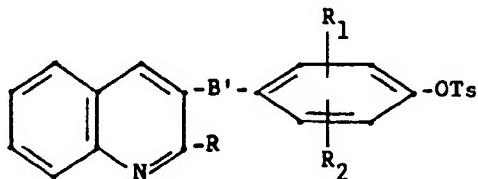
(18)

40

dans laquelle B', R, R₁, R₂ et Ts ont la même signification que précédemment.

Cette cétone de formule (18), lorsqu'on la traite avec l'amino-2 benzaldéhyde [Helv. Chem. Act. vol. XVIII, p. 1235 (1935)] fournit le dérivé méthoxy-4 phényle de formule générale :

50



(19)

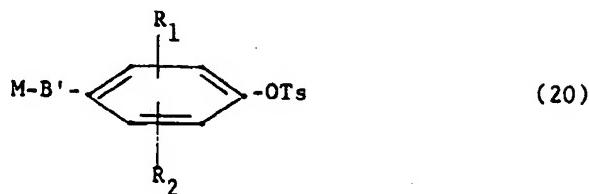
55

dans laquelle B', R, R₁, R₂ et Ts ont la même signification que précédemment, dérivé que l'on hydrolyse, par la suite, en milieu basique, p. exemple dans un hydroxyde de métal alcalin aqueux, pour donner le composé désiré de formule (4).

5) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-3 cinnolinyl-4 ou R-4 cinnolinyl-3 peuvent être préparés en faisant réagir une R-3 halogén-4 cinnoline (J. Chem. Soc. 1953, p.

609), avec un dérivé thiophénol de formule générale :

5

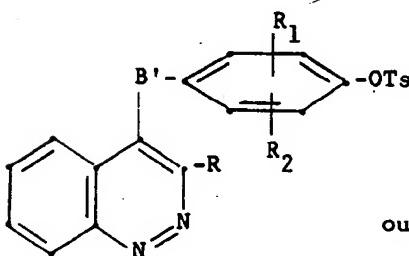


10

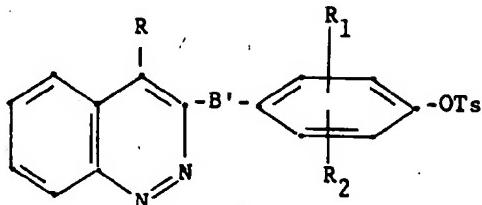
dans laquelle M, R₁, R₂ et Ts ont la même signification que précédemment et B' représente un groupement -S-, ce qui fournit le dérivé tosyloxy-4 phényle de formule générale :

15

20



25



(21)

(21')

30

dans laquelle R, R₁, R₂ et Ts ont la même signification que précédemment et B' représente un groupement -S-.

On hydrolyse alors le dérivé tosyloxy-4 phényle de formule (21) ou (21') en milieu basique par exemple en milieu hydroxyde de métal alcalin aqueux pour donner le composé désiré de formule (4) dans laquelle B' représente un groupement -S-.

35

On peut également utiliser des composés de formule (20) dans laquelle -OTs est remplacé par -OCH₃. Dans ce cas, on démethylle le composé correspondant de formule (21) ou (21') au moyen, par exemple d'acide bromhydrique.

40

Le sulfure de formule (21) ou (21') lorsqu'il est oxydé avec un agent approprié tel que le peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique ou le permanganate de potassium, produit le composé de formule (21) ou (21') dans laquelle B' représente un groupement -SO₂⁻, ce composé après hydrogénéation sur catalyseur tel que le charbon palladié ou le noir de platine produisant les composés désirés de formule (4) dans laquelle B' représente un groupement -SO₂⁻.

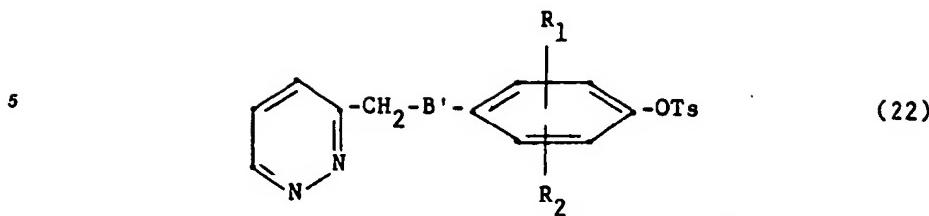
45

D'une autre manière, les composés de formule (4) en question dans laquelle B' représente un groupement -SO₂⁻ peuvent être obtenus à partir d'une R-3 halogéno-4 cinnoline ou une R-4 halogéno-3 cinnoline en faisant réagir ce composé avec un dérivé benzènesulfonyle de formule (20) dans laquelle B' représente un groupement -SO₂⁻ pour obtenir un composé de formule (21) ou (21') dans laquelle B' représente un groupement -SO₂⁻ que l'on détosyle tel que décrit précédemment, ce qui fournit le composé désiré de formule (4).

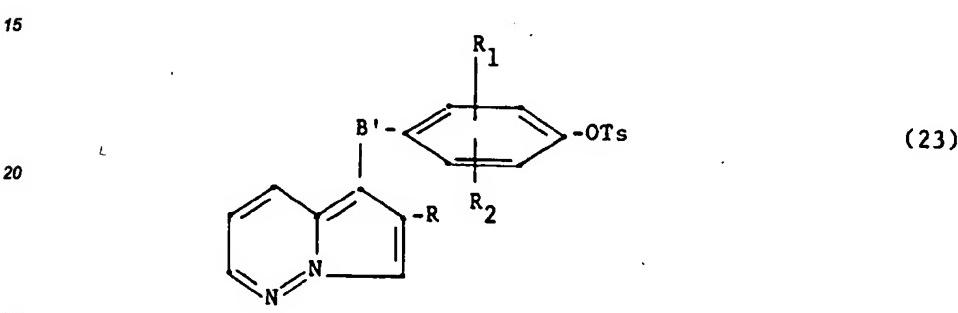
50

6) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-6 pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl-5 peuvent être préparés en faisant réagir une halogénométhyl-3 pyridazine avec un dérivé métallique de formule (17) pour obtenir un dérivé de pyridazine de formule générale :

55



10 dans laquelle B', R₁, R₂ et Ts ont la même signification que précédemment, dérivé que l'on fait réagir, par la suite, avec une α -halocétone de formule (16) en présence d'une base non nucléophile telle que le diaza-1,8 bicyclo[5.4.0]undécène-7, ce qui fournit le dérivé de pyrrolo[1,2-b] pyridazine de formule générale :

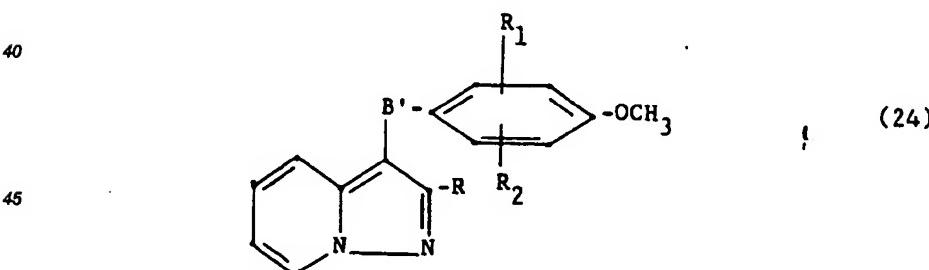


20 dans laquelle B', R, R₁, R₂ et Ts ont la même signification que précédemment.

On hydrolyse alors le dérivé tosyle de formule (23) en milieu basique, par exemple en milieu hydroxyde de métal alcalin aqueux, pour donner le composé désiré de formule (4).

25 La chlorométhyl-3 pyridazine est un composé connu ayant été publié dans Khim. Geterot. Siki. Soedin. 3, pp 412-414 (1970).

30 7) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 pyrazolo[1,5-a] pyridyl-1 peuvent être préparés selon la méthode décrite dans la demande de brevet européen No. 121.197, en traitant une R-2 pyrazolo[1,5-a]pyridine avec un halogénure de formule (9) en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts tel que par exemple le chlorure d'aluminium ce qui fournit le dérivé méthoxy-4 phényle de formule générale :

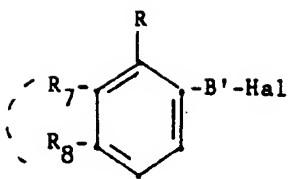


45 50 dans laquelle B', R, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment.

On démethylle ensuite le dérivé depyrazolopyridine de formule (24) en utilisant par exemple le chlorhydrate de pyridine à 200-220°C pour donner le composé désiré de formule (4).

55 8) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement phényle peuvent être préparés en faisant réagir le benzène avec un halogénure de formule (9) en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts tel que le chlorure d'aluminium, pour donner le composé désiré de formule (4).

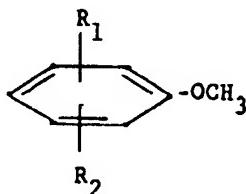
9) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 phényle ou R-1 naphtyl-2 peuvent être préparés en traitant un halogénure de formule générale :



(25)

5

dans laquelle B', R et Hal ont la même signification que précédemment et R₇ et R₈ représentent chacun l'hydrogène ou sont pris avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés pour former un groupement phényle, avec un dérivé méthoxyphényle de formule générale :

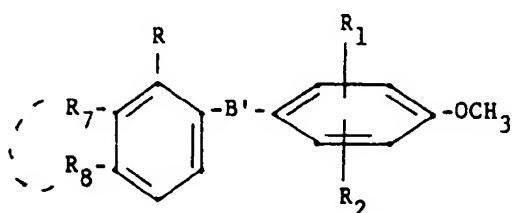


(26)

20

dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts tel que le chlorure d'aluminium, pour donner les composés de formule générale :

25



(27)

35

dans laquelle B' , R , R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment et R_7 et R_8 ont la même signification que dans la formule (25).

On démethylise alors les composés de formule (27) en utilisant par exemple l'acide iodhydrique aqueux, ce qui fournit le composé désiré de formule (4).

Certains composés de formule (25) sont des composés connus ayant été décrits dans C.A. 81, 63285g, ou peuvent être obtenus selon des procédés connus.

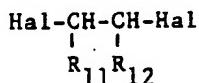
D'une autre manière, on peut préparer les composés de formule (27) dans laquelle R₇ et R₈ représentent chacun l'hydrogène et B' représente un groupement -SO₃⁻ en traitant le dérivé de métal alcalin d'un R-2 benzènesulfonate, avec un dérivé phényle de formule (26) en présence d'acide méthanesulfonique/pentoxyde de phosphore, selon la méthode décrite dans Communications, Avril 1984, p. 323.

Selon un autre procédé, les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement naphtyl-2 et B' représente un groupement $-SO_2-$ peuvent être obtenus en faisant réagir un halogénosulfonyl-2 naphtalène avec un dérivé R_1R_2 phénol.

On réarrange alors ce dérivé sulfonate en présence de chlorure d'aluminium pour obtenir un complexe que l'on traite par un acide tel que l'acide chlorhydrique pour obtenir le composé désiré de formule (4).

50

10) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 dihydro-4,5 furanyl-3 éventuellement mono- ou di-substitué peuvent être préparés en chauffant un dérivé cétonique de formule (18) avec un dihalogéno-1,2 éthane de formule générale :



(28)

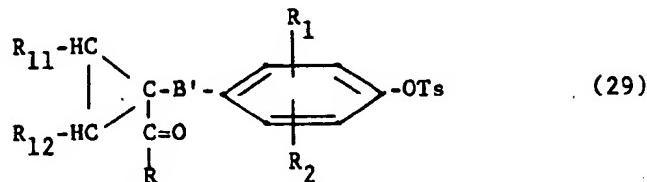
65

dans laquelle R_1 , et R_2 , qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un radical alkyl-

le inférieur ou un radical phényle, en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin, pour obtenir un dérivé de cyclopropane de formule générale :

5

10



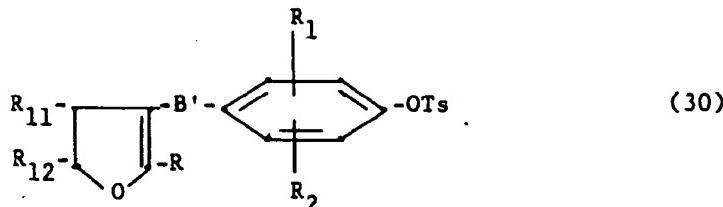
dans laquelle B', R, R₁, R₂, R₁₁, R₁₂ et Ts ont la même signification que précédemment.

15

On chauffe ensuite entre 100 et 130°C le dérivé de cyclopropane de formule (29) en présence d'un catalyseur de transfert de phase tel que par exemple la triphénylphosphine ou le chlorure de tricaprylylméthyl ammonium, ce qui fournit le dérivé tosyloxy-4 phényle de formule générale :

20

25



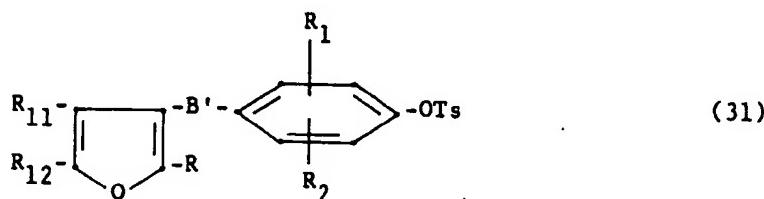
dans laquelle B', R, R₁, R₂, R₁₁, R₁₂ et Ts ont la même signification que précédemment, dérivé tosyloxy-4 phényle que l'on détosyle par traitement au moyen d'un agent basique tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, pour donner le composé désiré de formule (4).

30

(11) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 furanyl-3 mono- ou di-substitué peuvent être obtenus en oxydant par exemple avec l'oxyde de manganèse, un dérivé dihydro-4,5 furane de formule (30) pour former un dérivé furanne de formule générale :

35

40



45

dans laquelle B', R, R₁, R₂, R₁₁, R₁₂ et Ts ont la même signification que précédemment, dérivé de furanne que l'on traite, par la suite, avec un agent basique tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, pour obtenir le composé désiré de formule (4).

(12) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 furanyl-3 ou R-2 thiényl-3 ou R-2 pyrrolyl-3 peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule générale :

50

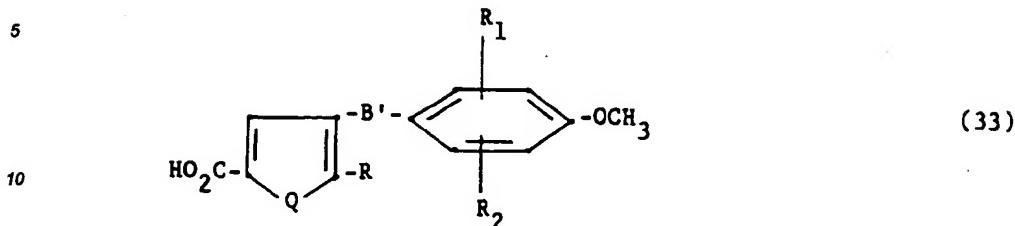


55

dans laquelle R a la même signification que précédemment et Q représente -O-, -S- ou $-N-R_9$,

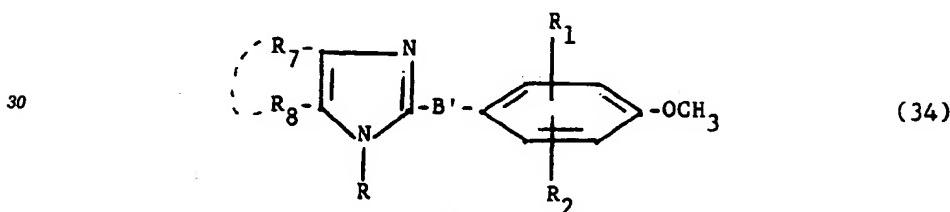
avec un halogénure de formule (9) et en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts tel que le chlorure

d'aluminium pour obtenir un dérivé méthoxy-4 de formule générale :



15 dans laquelle B', R, R₂, R₁ et Q ont la même signification que précédemment, que l'on décarboxyle par la suite par chauffage puis déméthyle avec un agent approprié tel que le chlorhydrate de pyridine ou l'acide bromhydrique, pour fournir le composé désiré de formule (4). D'une autre manière, les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 furanyl-3 éventuellement substitué peuvent être préparés par oxydation, par exemple au moyen d'oxyde de manganèse, d'un dérivé sulfure de formule (30) pour obtenir un dérivé R-2 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-3 furane éventuellement substitué que l'on traite ensuite par un milieu basique par exemple un hydroxyde de métal alcalin, pour obtenir le composé désiré de formule (4).

20 13) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-1 imidazolyl-2 ou R-1 benzimidazolyl-2 peuvent être obtenus en faisant réagir un R-1 imidazole ou R-1 benzimidazole avec un halogénure de formule (9) en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts tel que le chlorure d'aluminium pour former un composé de formule générale :

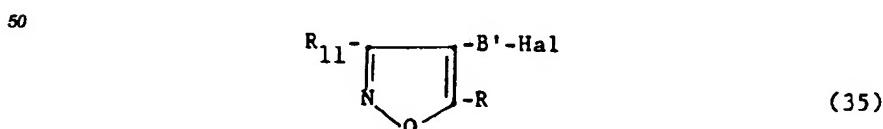


35 dans laquelle B', R, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, R₇ et R₈ représentent chacun l'hydrogène ou sont pris ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés pour former un groupement phényle, composé que l'on déméthyle ensuite en utilisant un mélange éthanethiol/chlorure d'aluminium en présence d'hydrure de sodium pour obtenir le composé désiré de formule (4).

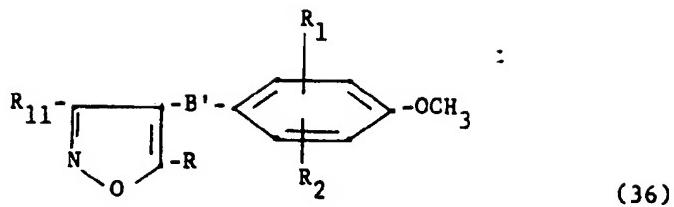
40 On peut également utiliser des composés de formule (34) dans laquelle le groupement -OCH₃ est remplacé par un groupement -O Benzyle. Dans ce cas, on débenzylique les composés de formule (34) en question en utilisant l'hydrogène et un catalyseur approprié par exemple le charbon palladié pour former le composé désiré de formule (4).

45 Lorsque R représente l'hydrogène, l'imidazole ou le benzimidazole est protégé en position 1 avec un groupement N-protecteur approprié par exemple un groupement benzyle que l'on élimine par la suite, si nécessaire, en utilisant des procédés classiques.

14) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un dérivé R-5 isoxazolyl-4 éventuellement substitué peuvent être préparés en faisant réagir un dérivé isoxazole de formule générale :



55 dans laquelle B', R, R₁₁ et Hal ont la même signification que précédemment, avec un dérivé méthoxy-4 de formule (26) en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts tel que le chlorure d'aluminium pour obtenir les composés de formule générale :



10

dans laquelle B', R, R₁, R₂ et R₁₁ ont la même signification que précédemment, composés que l'on démethylé en utilisant par exemple le chlorure d'aluminium, pour former le composé désiré de formule (4).

15

Certains composés de formule (35) sont des composés connus ayant été décrits dans Gazz. Chim. Ital. 76, 30 (1946) tandis que les autres composés de formule (35) peuvent être préparés selon la méthode y décrite ou selon des méthodes classiques.

20

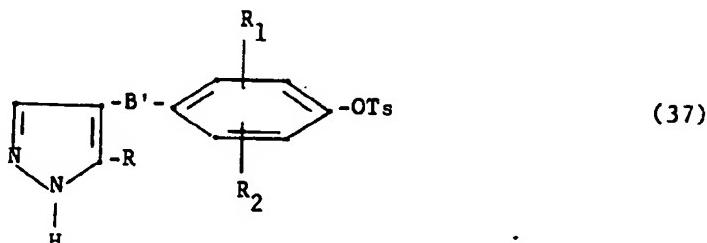
D'une autre manière, les composés de formule (36) dans laquelle R₁₁ représente l'hydrogène et B' représente un groupement -SO₂- peuvent être obtenus selon la méthode décrite dans J. Hetero. Chem. 23, 1363 (1986) en faisant réagir un (méthoxy-4 benzènesulfonyl)-1 N,N-diméthylamino-2 éthène avec l'hydroxylamine.

25

De même, on peut utiliser des composés de formule (36) dans laquelle B' représente un groupement -SO₂, R₁₁ est différent de l'hydrogène et dans laquelle -OCH₃ est remplacé par -O Tosyle, pour obtenir les composés correspondants de formule (4). Ces dérivés R-5 (O-Tosyl-4)-4 benzènesulfonyl-isoxazole substitués en position 3 peuvent être préparés selon la méthode décrite dans Gazz. Chim. Ital. 98, 656 (1968) c'est-à-dire en faisant réagir une benzènesulfonyl-cétone et un dérivé d'acide hydroxamique.

15) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-5 pyrazolyl-4 peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule générale :

30



35

dans laquelle B', R, R₁, R₂ et Ts ont la même signification que précédemment, avec l'hydrazine, pour obtenir le composé désiré de formule (4).

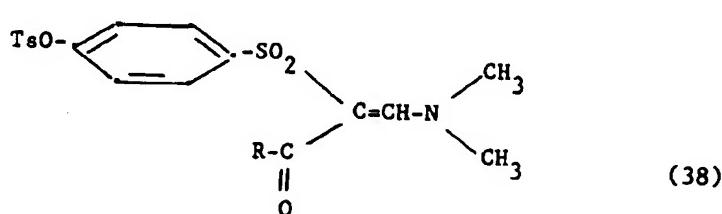
40

Les composés de formule (37) peuvent être obtenus selon la méthode décrite dans J. Hetero. Chem. 23, 1963 (1986) c'est-à-dire à partir d'un dérivé N,N-diméthylaminoéthène et d'hydrazine.

D'une autre manière, les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-5 pyrazolyl-4 peuvent être obtenus directement à partir d'un composé de formule générale :

45

50



55

dans laquelle R et Ts ont la même signification que précédemment, et d'hydrazine en excès.

Les composés de formule (38) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans J. Hetero. Chem. 23, 1363 (1986) citée précédemment.

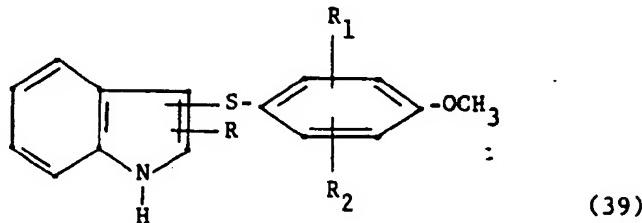
16) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un dérivé R₉-1 R₂ indolyl-3 ou R₉-1 R₃ indolyl-2 peuvent être préparés :

a) lorsque R₉ représente l'hydrogène, en faisant réagir le p-méthoxythiophénol substitué par des grou-

5 pements R₁ et R₂, avec un R-2 indole ou R-3 indole en présence d'iode, pour obtenir un dérivé d'indole
10 de formule générale :

5

10



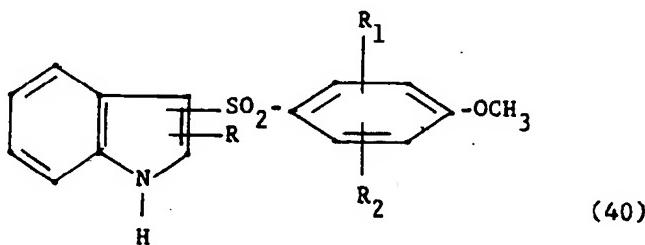
(39)

15

dans laquelle R, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, dérivé d'indole que l'on peut alors oxyder avec l'acide chloro-3 perbenzoïque, pour former des dérivés sulfonyles de formule générale :

20

25



(40)

30

dans laquelle R, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment.

On peut alors déméthyler les composés de formule (39) et (40) en utilisant le mercapto-2 éthanol en présence d'hydrure de sodium, ce qui fournit les composés désirés de formule (4).

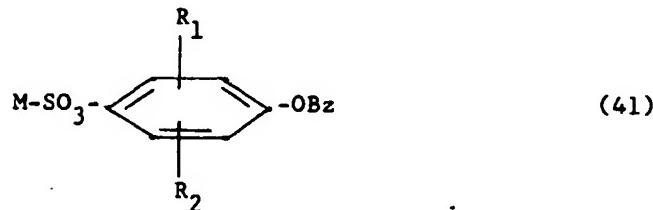
35

b) lorsque R₉ est différent d'hydrogène, en traitant un composé de formule (39) ou (40) avec un iodure de formule R₉-I dans laquelle R₉ est différent d'hydrogène et en déméthylant le dérivé substitué en position 1 ainsi obtenu, au moyen de mercapto-2 éthanol en présence d'hydrure de sodium, pour obtenir les composés souhaités de formule (4).

40

17) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 R₉-5 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[3,2-c]pyridyl3 et B' représente un groupement -SO₂- peuvent être obtenus en faisant réagir une R-2 R₉-5 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[3,2-c]pyridine dans laquelle R₉ est autre qu'hydrogène, avec un composé de formule générale :

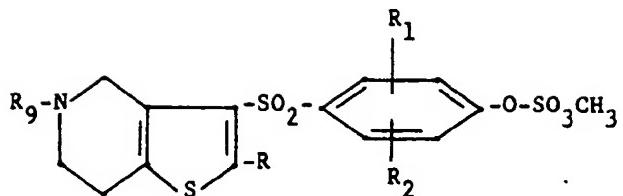
45



50

dans laquelle R₁, R₂, M et Bz ont la même signification que précédemment, en présence d'acide méthanesulfonique/pentoxido de phosphore, pour former une tétrahydrothiénopyridine de formule générale :

55



(42)

dans laquelle R, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment et R₉ a la même signification que précédemment à l'exception d'hydrogène.

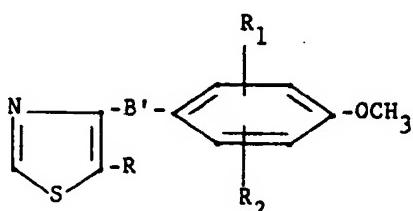
On hydrolyse alors les composés de formule (42) en présence d'un agent basique tel qu'un hydroxyde de métal alcalin pour obtenir les composés désirés de formule (4) dans laquelle R₆ est autre qu'hydrogène.

Les R-2 R₉-5 tétrahydro-4,5,6,7 thiéno[3,2-c]pyridine de départ sont des composés connus ayant été décrits dans Heterocycles, 22, 1235 (1984) ou peuvent être préparés selon la méthode y décrite.

18) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 thiéno[3,2-c]pyridyl-3 peuvent être préparés en hydrolysant un composé de formule (42) dans laquelle R₉ représente un radical benzyle ou halogénobenzyle puis en faisant réagir le dérivé hydroxy-4 benzènesulfonyle ainsi obtenu avec le charbon palladié dans le diphenyléther pour obtenir le composé désiré de formule (4).

19) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-5-thiazolyl-4 peuvent être préparés en déméthylant un composé de formule générale :

25

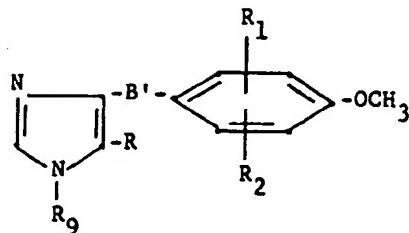


(43)

35 dans laquelle B', R, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, en utilisant l'acide bromhydrique dans l'acide acétique, ce qui fournit les composés souhaités de formule (4).

Les composés de formule (43) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans Tetrah. Lett. 1972, p. 2777, c'est-à-dire à partir d'un dérivé sulfonylméthylisonitrile et d'un dérivé d'acide thioglycolique.

40 20) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement $R_9-1\ R-5$ imidazolyl-4 peuvent être obtenus en déméthylant au moyen de mercapto-2 éthanol en présence d'hydrure de sodium, un composé de formule générale :

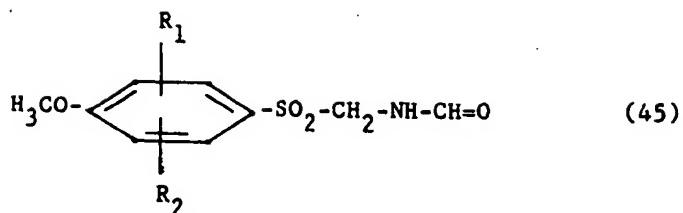


(44)

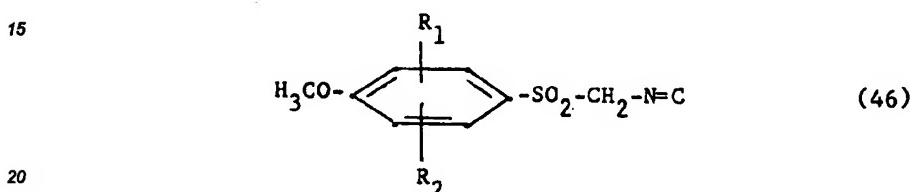
dans laquelle B', R, R₁, R₂ et R₃ ont la même signification que précédemment, ce qui fournit les composés désirés de formule (4).

55 Les composés de formule (44) peuvent être obtenus selon la méthode décrite dans Tetrahedron Lett. 23, pp. 2373-2374 (1972) c'est-à-dire à partir de sulfonylméthylisonitrile et d'un dérivé d'imidazole.

21) Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un dérivé R-5 oxazolyl-4 éventuellement substitué peuvent être préparés en traitant un dérivé de benzènesulfonylméthyl formamide de formule générale :



10 dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment, avec l'oxychlorure de phosphore en présence d'un accepteur d'acide telle que la triéthylamine, pour obtenir un isonitrile de formule générale :

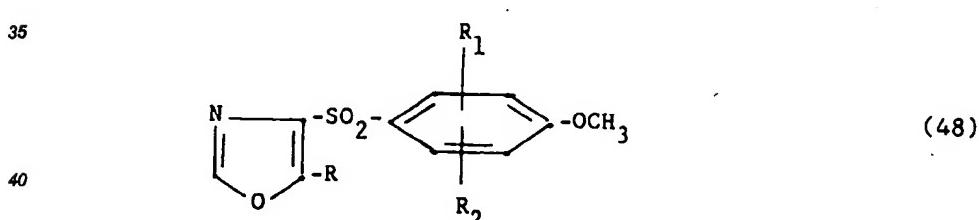


dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment.

On fait alors réagir cet isonitrile avec un halogénure d'acyle de formule générale :

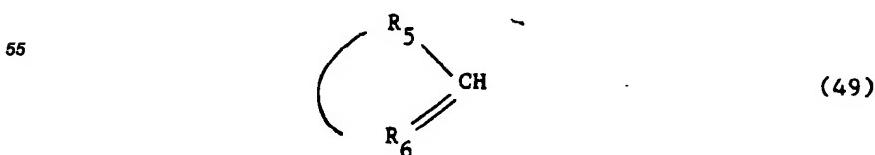


30 dans laquelle Hal et R ont la même signification que précédemment, ce qui fournit le dérivé d'isoxazole de formule générale :

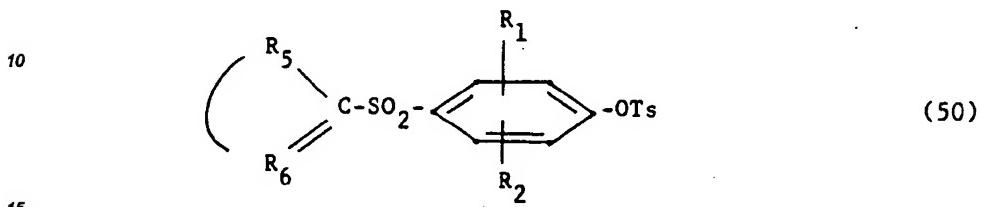


45 dans laquelle R, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, dérivé que l'on démethylle au reflux en présence de chlorure d'aluminium, ce qui fournit le composé désiré de formule (4).

50 22) Les composés de formule (4) dans laquelle B' représente un groupement $-SO_2-$ et Cy représente un groupement de formule (F) dans laquelle R₅ et R₆ sont pris ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés pour former un groupement carbocyclique non aromatique mono- ou di-cyclique ayant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement substitué par un groupement R en position α par rapport au groupement méthyne, par exemple un groupement R-3 indényl-2, R-2 cyclohexényl-1 ou R-1 dihydro-3,4-naphtyl-2, peuvent être préparés, selon la méthode décrite dans J. Org. Chem. vol. 35, No. 12, pp. 4217-4222 (1970), en chauffant un composé de formule générale :



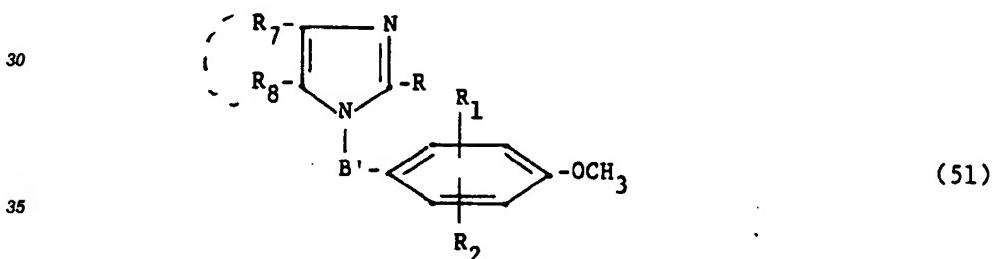
5 dans laquelle R₅ et R₆ sont pris ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés pour former un groupement ayant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement substitué par un groupement R en position α par rapport au groupement méthyne, avec un halogénure de tosyloxy-4 benzène substitué par des groupements R₁ et R₂, dans un solvant approprié tel que le benzène et en présence de chlorure cuivreux anhydre et de triéthylamine, pour obtenir un dérivé tosyloxy-4 phényle de formule générale :



20 dans laquelle R₁, R₂ et Ts ont la même signification que précédemment et R₅ et R₆ ont la même signification que dans la formule (37), dérivé que l'on détosyle, par la suite, avec un agent approprié tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, pour obtenir le composé désiré de formule (4).

25 Composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement (G)

30 Les composés de formule (4) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 imidazolyl-1 ou R-2 benzimidazolyl-1 peuvent être obtenus en faisant réagir un R-2 imidazole ou un R-2 benzimidazole, avec un halogénure de formule (9) en présence d'un catalyseur de Friedel-Crafts tel que le chlorure d'aluminium, pour obtenir un composé de formule générale :



40 dans laquelle B', R, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, que l'on démethylle éventuellement en utilisant par exemple l'acide bromhydrique ou le chlorhydrate de pyridine, pour former le composé désiré de formule (4).

45 Selon une autre méthode, on peut également obtenir les composés de formule (1) dans laquelle B représente un groupement -S- ou -SO₂- et A représente un radical alkylène, de préférence ceux dans lesquels A représente un radical propylène, en faisant réagir, en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin, par exemple le carbonate de potassium, un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium ou un alcoolate de métal alcalin, par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium, un dérivé hydroxy-4 phényle de formule (4) ci-dessus avec un composé de formule générale :



50 dans laquelle X a la même signification que précédemment et représente de préférence le chlore ou un radical benzènesulfonyloxy ou p-toluènesulfonyloxy, A représente un radical alkylène et Am a la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu ainsi que dans un solvant polaire tel que la méthyl éthyl cétone ou le diméthylsulfoxyde pour former le dérivé aminoalkoxyphényle désiré de formule (1) sous forme de base libre.

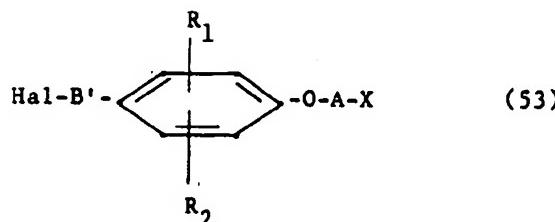
55 Lorsque R₄ représente l'hydrogène, l'atome d'azote est de préférence protégé par un groupement labile par exemple un groupement protecteur que l'on peut éliminer en milieu basique par exemple le groupement tertiobutoxycarbonyle (BOC).

Les composés de formule (52) sont des composés connus ou qui peuvent être obtenus selon des procédés connus.

Les composés de formule (1) dans laquelle Cy représente un groupement (G), A représente une chaîne alkylène et B représente un groupement -S- ou -SO₂- peuvent également être préparés en faisant réagir un R-2 imidazole ou R-2 benzimidazole, avec un halogénure de formule générale :

5

10

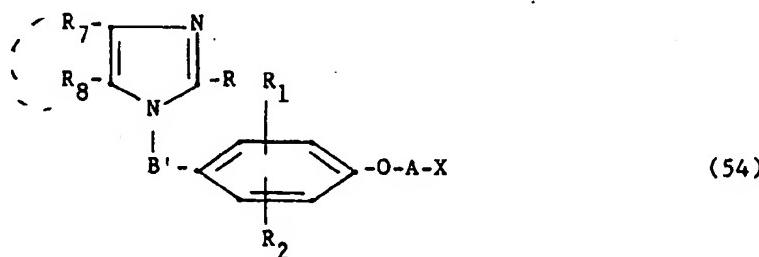


15

dans laquelle B', R₁, R₂, Hal et X ont la même signification que précédemment et A représente une chaîne alkylène, en présence d'un accepteur d'acide telle que la triéthylamine, pour obtenir un composé de formule générale :

20

25



30

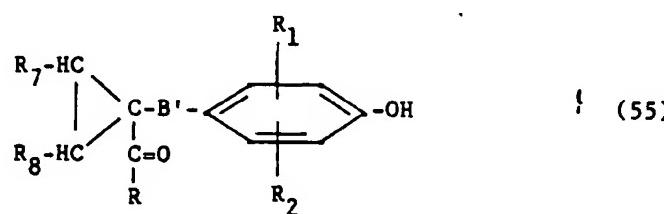
dans laquelle B', R, R₁, R₂ et X ont la même signification que précédemment, R₇ et R₈ représentent chacun l'hydrogène ou sont pris ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés pour former un groupement phényle et A représente une chaîne alkylène, ce composé étant par la suite traité avec une amine de formule (3) pour obtenir le composé désiré de formule (1) sous forme de base libre.

35

De même, les composés de formule (1) dans laquelle Cy représente un groupement R-2 dihydro-4,5 furannyl-3 éventuellement mono- ou disubstitué, A représente une chaîne alkylène et B représente un groupement -S- ou -SO₂- peuvent être préparés en hydrolysant un dérivé de cyclopropane de formule (29) en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de métal alcalin pour obtenir un dérivé méthoxy-4 phényle de formule générale :

40

45

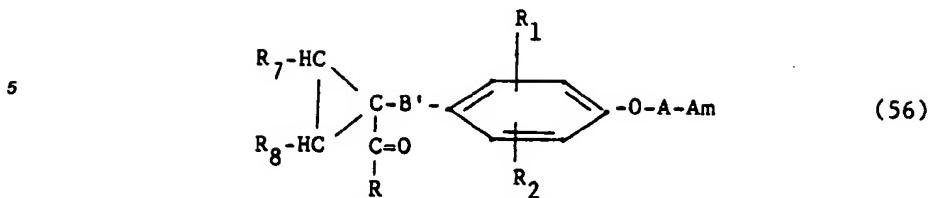


50

dans laquelle B', R, R₁, R₂, R₇ et R₈ ont la même signification que précédemment, dérivé que l'on fait alors réagir :

- avec un dihaloalkane de formule (5) et le produit résultant avec une amine de formule (3)
ou
- avec un composé de formule générale (52), pour obtenir un dérivé aminoalkoxyphényle de formule générale :

55



10 dans laquelle B', R, R₁, R₂, R₇, R₈ et Am ont la même signification que précédemment et A représente une chaîne alkylène.

15 On chauffe alors le dérivé de cyclopropane de formule (56) à une température comprise entre 100 et 130°C et en présence d'un catalyseur de transfert de phase tel que par exemple la triphénylphosphine ou le chlorure de tricaprylylammonium, pour obtenir le dérivé désiré de dihydro-2,3 furanne de formule (1) sous forme de base libre.

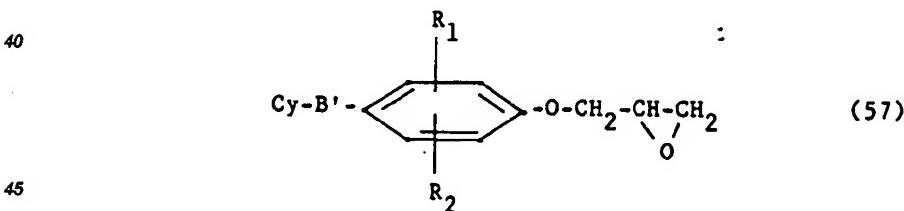
20 II. - Les composés de formule (1) dans laquelle B représente un groupement -SO- peuvent être obtenus en traitant, avec un agent oxydant, un sulfure de formule (1) dans laquelle B représente un groupement -S-, ce composé de formule (1) étant sous forme de base libre ou d'un sel de façon à obtenir le dérivé désiré de formule (1) sous forme de base libre ou de sel.

25 Lorsque le composé désiré est obtenu sous forme de sel, on peut régénérer la base libre par traitement avec un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium ou un bicarbonate de métal alcalin par exemple le bicarbonate de sodium.

30 Généralement, la réaction a lieu dans l'eau ou dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène et en présence d'un agent oxydant approprié tel que par exemple le périodate de sodium, le permanganate de potassium ou l'acide chloro-3 perbenzoïque.

35 Selon l'agent oxydant utilisé, on peut obtenir des mélanges de sulfoxydes ou de sulfones. Ces mélanges peuvent être séparés par des procédés conventionnels par exemple par chromatographie.

III. - Les composés de formule (1) dans laquelle B représente un groupement -S- ou -SO₂- et A représente une chaîne hydroxy-2 propylène éventuellement substituée peuvent être obtenus en faisant réagir au reflux un dérivé hydroxy-4 phényle de formule (4) avec une épihalohydride telle que l'épichlorhydrine ou l'épibromhydrine sous forme dextrogyre, lévogyre ou sous forme de mélange de ces isomères par exemple sous forme racémique et en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin par exemple le carbonate de potassium, un hydroxyde de métal alcalin par exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium, un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium ou un alcoolate de métal alcalin par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium et dans un solvant polaire telle que la méthyl-éthyl-cétone pour donner les dérivés oxyranyméthoxy de formule générale :



dans laquelle Cy, B', R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment.

50 Les dérivés oxyranyméthoxy de formule (57) sont alors traités au reflux avec une amine de formule (3) et ce, dans un solvant polaire tel que la méthyl-éthyl-cétone ou dans un excès d'amine de formule (3) pour donner le dérivé désiré de formule (1) sous forme de base libre dans laquelle A représente une chaîne hydroxy-2 propylène, dérivé que l'on peut faire réagir, si on le désire, avec un halogénure d'alkyle inférieur en présence d'une base forte pour former les composés de formule (1) sous forme de base libre dans laquelle A représente une chaîne hydroxy-2 propylène dans laquelle l'hydroxy est substitué par un radical alkyle inférieur.

55 Dans certains cas, des produits secondaires peuvent se former parallèlement aux composés de formule (57) ci-dessus, par exemple des dérivés (halogéno-3 hydroxy-2 propoxy)-4 benzènesulfonyles.

Par réaction avec l'amine de formule (3), ces dérivés donneront naissance néanmoins aux composés désirés de formule (1) dans laquelle A représente une chaîne hydroxy-2 propylène.

Les composés de formule (1) ainsi obtenus sous forme de base libre peuvent ensuite être transformés en

5 tels pharmaceutiquement acceptables par réaction avec un acide organique ou inorganique approprié par exemple l'acide oxalique, maléique, fumarique, méthanesulfonique, benzoïque, ascorbique, pamoïque, succinique, hexamique, bisméthylènesalicylique, éthanedisulfonique, acétique, propionique, tartrique, salicylique, citrique, gluconique, lactique, malique, cinnamique, mandélique, citraconique, aspartique, palmitique, stéarique, itaconique, glycolique, p-aminobenzoïque, glutamique, benzènesulfonique, théophylline acétique, ou avec la lysine ou l'histidine.

10 Comme il a été rapporté en détail par R. CHARLIER dans "Bruxelles Médical", No. 9, septembre 1969, pages 543-560, il est admis qu'une médication antiangineuse doit être capable notamment d'antagoniser les réactions cardiovasculaires de type adrénergique. A cet effet, on a proposé des agents aptes à bloquer les récepteurs α .

15 Cependant l'application clinique de tels composés au traitement de l'angor resta sans succès très probablement par le fait que les antagonistes des récepteurs α n'induisent qu'une neutralisation très partielle du système adrénergique, l'activité des récepteurs β étant respectée.

20 Or, les manifestations hémodynamiques les plus indésirables qui surviennent chez l'angineux de poitrine au cours de ses accès douloureux sont avant tout cardiaques et relèvent de ce fait des récepteurs β .

25 Parallèlement, on a proposé des médications antagonistes des récepteurs adrénergiques β . Ces composés, d'un intérêt clinique réel, diminuent les crises d'angor en réduisant le travail cardiaque par ralentissement de la fréquence du rythme. Cependant, il n'y a pas de chute des résistances artielles périphériques qui s'élèvent au contraire par libération du tonus α .

30 Ces médications modifient toutefois certains paramètres hémodynamiques dans un sens qui, sur le plan fondamental, constitue une contrepartie défavorable à l'angineux de poitrine en particulier et au cardiaque en général.

35 Si l'on considère l'aspect antiadrénergique des β -bloquants, il devient évident que seules la tachycardie et l'augmentation de la puissance et de la vitesse de la contraction cardiaque sont susceptibles d'être neutralisées, l'hypertension artérielle relevant d'une stimulation des récepteurs α sur lesquels les antagonistes β n'ont pas d'action.

40 Or, si les perturbations cardiovasculaires entraînées par la stimulation des récepteurs β sont les plus préjudiciables à l'angineux, il n'en reste pas moins que l'hypertension artérielle joue également un rôle qui n'est pas négligeable.

45 Au surplus, le blocage des récepteurs β comporte un risque privant l'insuffisant cardiaque d'un mécanisme compensateur qu'il met normalement en jeu pour limiter son insuffisance circulatoire.

50 Ce mécanisme réflexe dont la composante principale emprunte la voie du système β -adrénergique aboutit notamment à une augmentation de la puissance et de la vitesse de la contraction cardiaque. Par conséquent, si ce système est bloqué, l'insuffisant cardiaque voit s'aggraver sa défaillance fonctionnelle. Il est donc logique de considérer que l'emploi d'un β -bloquant dont l'action est pure et complète comportera toujours un risque cardiaque.

55 Il paraît donc souhaitable de ne pas rechercher des propriétés antagonistes α ou β complètes, étant donné les effets secondaires qu'elles peuvent entraîner en clinique. Il semble plus logique de viser à amortir plutôt qu'à supprimer les perturbations cardiovasculaires qui caractérisent l'hyperstimulation du système adrénergique dans sa totalité.

60 Les composés de l'invention répondent à cet objectif puisqu'ils présentent des propriétés antiadrénergiques de type α et β incomplètes. Ils peuvent donc être considérés, non comme des β -bloquants mais comme des adrénofreinateurs c'est-à-dire des antagonistes partiels des réactions adrénnergiques α et β potentiellement dépourvues des désavantages énumérés ci-dessus pour les β -bloquants.

65 En outre, la composante inhibitrice calcique mise en évidence chez les composés de l'invention complétera d'une manière remarquable leur spectre pharmacologique cardiovasculaire.

70 On sait, en effet, que la translocation des ions calcium est une des composantes essentielles du potentiel d'action au niveau des cellules cardiaques et que, à ce titre, elle joue un rôle primordial dans la conduction électrique ainsi que dans ses troubles éventuels (arythmie). En outre, il est connu que les ions calcium sont impliqués dans le couplage excitation-contraction lequel contrôle, au niveau de la musculature lisse le degré de vasoconstriction et, par la même occasion, joue un rôle critique dans la crise d'angine de poitrine.

75 Les composés antagonistes du calcium agissent au niveau de la membrane cellulaire en empêchant sélectivement le calcium d'intervenir dans le processus de contraction au sein de la cellule artérielle.

80 Or, il apparaît de plus en plus évident, à l'heure actuelle, que les résultats cliniques apportés par l'association d'inhibiteurs calciques et d'inhibiteurs β -adrénnergiques sont meilleurs que lorsque chaque inhibiteur est utilisé isolément (J.A.M.A. 1982, 247, pages 1911-1917).

85 Il semble, en outre, qu'il n'existe, à l'heure actuelle, aucun β -bloquant exerçant en plus une action inhibitrice appréciable au niveau de la translocation calcique.

De ce point de vue, les composés de l'invention présentant à la fois une composante anticalcique et une composante antiadrénergique α et β seront d'un intérêt primordial car susceptibles d'applications thérapeutiques plus étendues qu'un β -bloquant isolé ou qu'un inhibiteur calcique isolé. A titre d'exemple, on citera :

- 5 - le {[diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2]-3 propoxy-4 benzènesulfonyl}-1 isopropyl-2 indolizine (Ex. 1)
- le {[N-méthyl N-(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-1 isopropyl-2 indolizine (Ex. 13)

Cependant l'intérêt majeur de ces composés résidera dans le fait qu'ils pourront, grâce à leur composante anticalcique, être utilisés dans le traitement de l'angine au repos, syndrome provoqué par l'apparition d'un spasme au niveau des coronaires lequel est combattu actuellement par des composés tels que le diltiazem, le vérapamil ou la nifédipine.

Au surplus, des composés de l'invention ont montré, *in vivo*, un degré de métabolisation beaucoup moins rapide que celui des composés du brevet FR 2.594.438.

15 Les résultats de tests pharmacologiques effectués en vue de déterminer les propriétés cardiovasculaires des composés de l'invention sont répertoriés ci-dessous.

I. Propriétés inhibitrices calciques

20 Les propriétés inhibitrices de la translocation calcique au niveau membranaire présentées par les composés de l'invention ont été mises en évidence par mesure de leur action antagoniste vis-à-vis de la réponse contractile à la dépolarisation provoquée par le potassium sur l'aorte isolée de rat. Il est bien établi que la dépolarisation de la membrane d'un muscle lisse par le potassium rend cette dernière perméable au calcium extracellulaire et provoque la contraction musculaire.

25 Dès lors, la mesure de l'inhibition de la réponse contractile à la dépolarisation par le potassium ou la mesure d'un relâchement de la contraction tonique à la dépolarisation potassique peut constituer une évaluation de la puissance d'un composé en tant qu'inhibiteur de la perméabilité membranaire aux ions Ca^{++} .

La technique utilisée est la suivante :

Sur des rats mâles Wistar pesant environ 300g, on prélève l'aorte et on la coupe en bandelettes d'environ 30 40mm de longueur et 3mm de largeur.

On place ces fragments dans une cuve à organe isolé de 25ml contenant une solution de Krebsbicarbonate modifiée (NaCl 112mM; KCl 5mM; NaHCO_3 25mM; KH_2PO_4 1mM; MgSO_4 1,2mM; CaCl_2 2,5 mM; glucose 11,5mM; eau distillée jusqu'à 1000ml) parcourue par un courant de carbogène et maintenue à 37°C. On relie la préparation à un microcapteur de force et on enregistre la réponse contractile après amplification sur un enregistreur.

35 On applique une tension de 2g à la préparation. On maintient celle-ci durant 60 minutes dans la solution de Krebs-bicarbonate modifiée puis on provoque les contractions en remplaçant la solution de Krebsbicarbonate par une solution de Krebs-potassique (NaCl 17mM; KCl 100mM; NaHCO_3 25mM; KH_2PO_4 1mM; MgSO_4 1,2mM; CaCl_2 2,5mM; glucose 11,5mM; eau distillée jusqu'à 1000ml). Lorsque la réponse contractile de la préparation est devenue reproductible, on introduit dans le bain, une quantité donnée d'un composé de l'invention. Soixante minutes plus tard un nouveau spasme est provoqué par la dépolarisation potassique.

40 Les résultats obtenus sur l'aorte éprouvée sont alors exprimés en % de l'effet contracturant maximal avant l'incubation avec la substance à tester.

45 A titre d'exemples, les résultats suivants ont été obtenus, les composés de formule (1) étant sous la forme de base ou d'oxalate.



5

	Composé	Cy	n	Am	% de l'effet contracturant maximal			
					10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9}
10	Ex. 1		3		9,6	18,3	72,4	92,6
15	Ex. 7		4		8,4	31,8	82,1	-
20	Ex.13		3		4,4	13,3	61,4	87,8
25								

30

35

40

45

50

55

5

10	Composé	Cy	n	Am	% de l'effet contractant maximal			
					10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M
15	Ex. 6		3		10,8	47,2	89,2	-
20	Ex. 8		3		9,5	35,4	65,9	81,5
25	Ex. 10		3		1,2	44,6	81,2	-
30	Ex. 14		3		16,7	25,6	78,6	-
35	Ex. 17		3		6,2	8,1	50	78,7
40	Ex. 23		3		23,3	37	61,9	81,7

45

50 II. Propriétés antiadrénergiques

Le but de ce test est de déterminer la capacité des composés de l'invention de réduire l'augmentation de la pression sanguine induite par l'épinéphrine (effet anti- α) et l'accélération de la fréquence cardiaque induite par l'isoprénaline (effet anti- β) chez le chien préalablement anesthésié au pentobarbital et atropiné.

On détermine d'abord pour chaque chien la dose d'épinéphrine (entre 3 et 10 μ g/kg) qui provoque une augmentation reproductive de la pression artérielle d'environ 133.10^2 Pa et la dose d'isoprénaline (1 à 2 μ g/kg) qui provoque une augmentation reproductive de la fréquence cardiaque d'environ 70 battements/minute. On injecte alternativement toutes les dix minutes la dose d'épinéphrine et d'isoprénaline ainsi déterminée et après obtention de deux réponses de références successives, on administre une quantité du composé à étudier par

voie intraveineuse.

- Effet anti- α

5

On enregistre le pourcentage de réduction de l'hypertension provoquée par le composé à étudier comparativement à l'hypertension de référence obtenue précédemment (environ 100 mm Hg).

-Effet anti- β

10

On enregistre le pourcentage de réduction de l'accélération de la fréquence cardiaque provoquée par le composé à étudier comparativement à la tachycardie de référence mesurée précédemment (environ 70 battements).

15

Dans les deux cas, on a exprimé les résultats de la réduction de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque comme suit :

- + pour une réduction < 50%
- ++ pour une réduction $\geq 50\%$
- +++ pour une réduction sub-totale (réduction presque complète)

20

On a enregistré les résultats suivants :

	Composés	Dose (mg/kg)	Effet anti- α	Effet anti- β
25	Ex. 1	0,127	+++	++
30	Ex. 2	0,64	++	++
35	Ex. 3	1,2	++	++
40	Ex. 5	2,6	+	+
45	Ex. 6	0,33	++	++
50	Ex. 7	0,66	+++	+++
55	Ex. 8	0,63	+++	+++
	Ex. 9	1,3	+++	++
	Ex. 10	0,6	+	+
	Ex. 12	1,2	+++	+++
	Ex. 13	0,34	+++	++
	Ex. 14	1,2	+++	++
	Ex. 17	0,11	+++	++
	Ex. 18	2,8	++	++
	Ex. 23	0,068	+++	+

III - Toxicité

- La toxicité des composés de l'invention s'est révélée compatible avec leur emploi en thérapeutique.
- Les compositions thérapeutiques selon l'invention peuvent être présentées sous toute forme convenant à l'administration en thérapie humaine ou vétérinaire. Pour ce qui concerne l'unité d'administration, celle-ci peut prendre la forme, par exemple, d'un comprimé, d'une dragée, d'une capsule, d'une gélule, d'une poudre, d'une suspension ou d'un sirop pour l'administration orale, d'un suppositoire pour l'administration rectale ou d'une solution ou suspension pour l'administration parentérale.
- Les compositions thérapeutiques de l'invention pourront comprendre, par unité d'administration, par exemple de 50 à 500mg en poids d'ingrédient actif pour l'administration orale, de 50 à 200mg d'ingrédient actif pour l'administration rectale et de 50 à 150mg d'ingrédient actif pour l'administration parentérale.
- Suivant la voie d'administration choisie, les compositions thérapeutiques ou vétérinaires de l'invention seront préparées en associant au moins un des composés de formule (1) ou un sel d'addition non toxique de ce composé avec un excipient approprié, ce dernier pouvant être constitué par exemple d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes : lactose, amidons, talc, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, acide alginique, silice colloïdale, eau distillée, alcool benzylque ou agents édulcorants.

Les Exemples, non limitatifs suivants illustrent l'invention :

20 EXEMPLE 1**Préparation de l'oxalate acide de [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine (SR 33710A)****25 a) [(Bromo-3 propoxy)-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine**

On mélange 3,15g (0,01 mole) d'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-1 indolizine, 40,38g (0,2 mole; 20,3 ml) de dibromo-1,3 propane, 1,66g (0,012 mole) de carbonate de potassium et 20ml de N,N-diméthylformamide. On chauffe à 100°C et on suit la réaction par chromatographie sur couche mince (solvant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5). On laisse réagir durant 50 minutes, puis on élimine l'excès de dibromo-1,3 propane par évaporation sous pression réduite. On reprend dans l'acétate d'éthyle et on lave avec de l'hydroxyde de sodium dilué puis avec de l'eau. On séche sur carbonate de potassium puis on filtre. On coule dans de l'eau, on extrait avec de l'acétate d'éthyle puis on lave avec de l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium. On séche sur sulfate de sodium et on concentre.

De cette manière, on obtient environ 4g de [(bromo-3 propoxy)-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine sous forme brute que l'on recristallise dans un mélange acétate d'éthyle/hexane.

Rendement après recristallisation : 67%

P.F. : 135,4°C

De la même manière que précédemment, on a préparé la [(bromo-4 butoxy)-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine

Rendement : 81,5%.

b) Oxalate acide de [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine

On mélange, à température ambiante, 1,1g (0,0025 mole) de [(bromo-3 propoxy)-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine, 1,14g (0,005 mole) de chlorhydrate de diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine et 1,38g (0,010 mole) de carbonate de potassium dans 5ml de diméthylsulfoxyde. On agite le mélange pendant 22 heures, tout en suivant l'évolution de la réaction par chromatographie sur couche mince (solvant : méthanol), puis on verse le produit réactionnel dans l'eau.

On extrait avec du dichlorométhane et on lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On séche sur sulfate de sodium et on concentre pour obtenir environ 1,6g de produit brut. On purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/méthanol 80/20.

On récupère ainsi 1,05g de [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine sous forme de base libre.

Rendement : 76,5%.

On fait alors réagir 1g (0,0018 mole) de la base ainsi obtenue, avec 0,164g (0,0018 mole) d'acide oxalique dans un mélange acétate d'éthyle/éther éthylique.

De cette manière, on récupère environ 0,95g d'oxalate acide de [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-iso-

quinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine que l'on peut recristalliser dans un mélange acétate d'éthyle/dichlorométhane par addition d'éther éthylique.

Rendement : 83%

5 P.F. : 120-122°C.

EXEMPLE 2

Préparation de l'oxalate acide d'éthyl-2 [[(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-3 benzothiophène (SR 33840A).

On agite pendant 3 jours un mélange de 4g (0,0126 mole) d'éthyl-2 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-3 benzothiophène et 5g (0,0189 mole) de (chloro-3 propyl)-2 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine dans 60ml de diméthysulfoxyde anhydre en présence de 6g (0,441 mole) de carbonate de potassium. Après réaction, on verse le mélange dans un grand volume d'eau et on extrait avec 3 fois 100ml de toluène. On lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec sous vide. On agite dans de l'heptane et on recristallise, dans l'éthanol, le produit formé. On obtient ainsi 3,1g de produit dont on forme l'oxalate dans l'acétate d'éthyle à l'ébullition.

De cette manière, on recueille 3g d'oxalate acide d'éthyl-2 [[(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-3 benzothiophène après recristallisation dans l'éthanol.

Rendement : 37%

P.F. : 171°C

EXEMPLE 3

Préparation de l'oxalate acide de [[(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-4 isopropyl-5 oxazole (SR 33868 A)

a) N-(Méthoxy-4-benzènesulfonylmethyl)formamide.

On chauffe pendant 2h à 90-95°C, une suspension formée de 38,85g (0,2 mole) de méthoxy-4 benzènesulfinate de sodium, 46,6ml (0,59 mole) d'une solution de formaldéhyde à 34-37%, 90,7g (2,0 moles) de formamide, 32,5g (0,707 mole) d'acide formique et 100ml d'eau.

Pendant la réaction le benzènesulfinate se dissout graduellement. On laisse refroidir à l'air puis dans un bain de glace et on abandonne le mélange au congélateur durant environ 10 heures. On filtre le produit qui a cristallisé, on le lave 3 fois avec 30 à 35ml d'eau glacée puis on le sèche à 70°C sous vide.

De cette manière, on obtient 18,3g de N-(méthoxy-4 benzènesulfonylméthyl)formamide ce qui représente un rendement de 39,9%.

P.F. : 105-107°C.

40 Le filtrat fournit encore 1g de produit désiré soit 2,2% (P.F. : 105-107°C)

Rendement total : 19,3g soit 42,1%.

Pureté : 98,95%

b) N-(Méthoxy-4-benzènesulfonyl)méthylisonitrile.

A un mélange de 16,05g (0,07 mole) de N-(méthoxy-4 benzènesulfonylméthyl)formamide, 35ml de diméthoxy-1,2 éthane, 14ml d'éther isopropylique et 35g (0,35 mole) de triéthylamine, refroidit à -10°C, on ajoute, goutte à goutte, à une température comprise entre -10 et 0°C, une solution de 11,71g (0,077 mole) d'oxychlorure de phosphore dans 8,5ml de diméthoxy-1,2 éthane. On agite encore 0,5 heure à environ 0°C puis on ajoute, goutte à goutte, 210ml d'eau glacée en maintenant la température à 0°C. Les sels de triéthylamine se dissolvent et ensuite un précipité brun-orange se forme. On agite encore 0,5 heure à 0°C puis on filtre et lave avec 35ml d'eau glacée.

On obtient le N - (méthoxy - 4 benzènesulfonyl) méthylisonitrile sous forme brute que l'on recristallise dans 50ml de méthanol pour donner 10,3g soit un rendement de 69,6%.

55 P.F. : 99,5-101°C.

c) Isopropyl-5 (méthoxy-4 benzènesulfonyl)-4 oxazole.

A une température comprise entre 15 et 20°C, on ajoute rapidement 1,1g (0,0103 mole) de chlorure d'iso-

5 butyryle dans 10ml de diméthoxy-1,2 éthane à un mélange de 2,1g (0,01 mole) de (méthoxy-4 benzènesulfonyl) méthylisonitrile dans 10ml de diméthoxy-1,2 éthane en présence de 0,65g (0,0116 mole) d'hydroxyde de potassium. On agite durant 3h à environ 20°C, on refroidit dans un bain de glace et on ajoute de l'eau. Une huile précipite qui se solidifie en présence d'un peu de méthanol. De cette manière, on obtient 0,45g d'isopropyl-5 (méthoxy-4 benzènesulfonyl)-4 oxazole que l'on recristallise dans 5ml d'isopropanol pour donner 0,4g soit un rendement de 14,2%.

P.F. : 98-100°C

10 d) (Hydroxy-4 benzènesulfonyl)-4 isopropyl-5 oxazole .

On chauffe à reflux, durant 6 heures, un mélange formé de 2,35g (0,0083 mole) d'isopropyl-5 (méthoxy-4 benzènesulfonyl)-4 oxazole et 4,4g (0,033 mole) de chlorure d'aluminium dans 58ml de dichloréthane.

15 On verse le mélange dans 250ml d'eau et de glace et on agite durant 0,5 heure. On décante la phase organique, lave jusqu'à neutralité avec 2 fois 50ml d'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec sous vide. Un produit précipite dans la phase aqueuse, produit que l'on ajoute au résidu issu de la phase organique. On dissout l'ensemble dans du méthanol et on décolore avec 1g de charbon actif. On filtre et on évapore. On purifie alors le résidu par chromatographie d'élution sur silice avec du méthanol comme éluant.

20 Après recristallisation dans 40ml de dichloréthane, on obtient 0,8g d'(hydroxy-4 benzènesulfonyl)-4 isopropyl-5 oxazole ce qui représente un rendement de 36,4%.

P.F. : 196-198°C.

25 d) Oxalate acide de [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-4 isopropyl-5 oxazole.

A la température du bain de glace, on mélange 1,35g (0,005 mole) d'hydroxy-4 benzènesulfonyl)-4 isopropyl-5 oxazole et 1,83g (0,0068 mole) de (chloro-3 propyl)-2 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine dans 25ml de diméthylsulfoxyde en présence de 3,45g (0,025 mole) de carbonate de potassium. On laisse revenir à température ambiante et on agite durant 4 jours. On verse dans 125ml d'eau glacée et on extrait, avec 25ml de dichloréthane, le produit qui a précipité. On lave à l'eau et on décolore avec 0,5g de charbon actif. On évapore à sec et on recristallise dans 12ml d'isopropanol. On obtient ainsi 1,3g de solide que l'on redissout dans 15ml de méthanol.

On ajoute alors 0,27g d'acide oxalique dissous dans 5ml de méthanol.

30 Après recristallisation dans 20ml de méthanol, on obtient 1,4g d'oxalate acide de [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-4 isopropyl-5 oxazole soit un rendement de 55,9%.
P.F. : 183-185°C.

EXEMPLE 4

40 Préparation du [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-4 éthyl-5 méthyl-1 pyrazole (SR 33857)

a) (Tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 butanone-2.

45 On chauffe à reflux pendant 3 heures, une solution formée de 11,65g (0,035 mole) de tosyloxy-4 benzènesulfinate de sodium et 5,26g (0,035 mole) de bromo-1 butanone-2 à 90% dans 35ml d'éthanol. On laisse refroidir et on agite durant 2 heures dans un bain d'eau et de glace. On essore et on lave d'abord avec un peu d'éthanol ensuite 4 fois avec de l'eau.

50 De cette manière, on obtient 10,56g de (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 butanone-2 soit un rendement de 78,8%.

P.F. : 104-106°C.

En utilisant le même procédé que précédemment, on a préparé la (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 méthyl-3 butanone-2

P.F. : 156-157°C.

55

b) (N,N-Diméthylamino)-1 propionyl-1 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-2 éthène

On chauffe à reflux durant 18 heures un mélange formé de 10,25g (0,027 mole) de (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 butanone-2 et 8,05g (0,067 mole) de diméthylformamide diméthylacétal dans 55ml de toluène. On

laisse refroidir, filtre un léger produit insoluble et évapore à sec sous vide à 55°C. On obtient ainsi un résidu huileux de 13,6g que l'on agite avec 30ml de méthanol pendant 2h pour donner 6,7g de produit cristallin.

De cette manière, on obtient le (N,N-diméthylamino)-1 propionyl-1 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-2 éthène avec un rendement de 57,75%.

P.F. : 148-149,5°C.

En utilisant le même procédé que précédemment, on a préparé l'isobutyroyl-1 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-1 N,N-diméthylamino-2 éthène.

Rendement : 65,5%

Pureté : 92,01%

P.F. : 115-116°C.

c) Ethyl-5 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-4 méthyl-1 pyrazole.

On chauffe à reflux pendant 20 heures, un mélange formé de 4,3g (0,01 mole) de (N,N-diméthylamino)-1 propionyl-1 (tosyloxy-4 benzènesulfonyl)-2 éthène dans 25ml de méthanol et 10ml d'eau en présence de 2,35g (0,05 mole) de méthylhydrazine. On laisse revenir à température ambiante en on refroidit durant 1h dans de la glace. On évapore à sec et on obtient ainsi 4,85g de résidu que l'on recristallise dans 250ml d'eau et décolore avec 0,8g de charbon actif.

On filtre et on laisse cristalliser pendant 2 heures dans de la glace.

On recristallise à nouveau dans 50ml de dichloréthane.

De cette manière, on obtient 1,15g d'éthyl-5 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-4 méthyl-1 pyrazole, ce qui représente un rendement de 43,2%.

P.F. : 188,5-190°C.

En utilisant le même procédé que précédemment, on a obtenu l'isopropyl-5 méthyl-1 (hydroxy-4 benzènesulfonyl)-4 pyrazole.

Rendement : 74,95%

P.F. : 209-210,5°C

Pureté : 100%

30

d) [(Diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl)-4 éthyl-5 méthyl-1 pyrazole.

Ce composé a été obtenu selon la méthode décrite à l'Exemple 2.

P.F. : 120,5-122°C.

De la même manière que précédemment, on a préparé le [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl)-4 isopropyl-5 méthyl-1 pyrazole. (SR 33849) (Exemple 5)

Rendement : 66,6%

P.F. : 90-92°C.

En utilisant les procédés exemplifiés ci-dessus, on a préparé les composés suivants :

Oxalate de [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl)-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole (SR 33837A) (Exemple 6).

Rendement : 26,3%

Pureté : 98,6%

45 P.F. : 107°C.

Oxalate acide de [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-4 butoxy]-4 benzènesulfonyl)-1 isopropyl-2 indolizine (SR 33717A) (Exemple 7)

P.F. : 176,2°C

Oxalate acide d'isopropyl-2 [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-3 benzofuranne (SR 33830A) (Exemple 8)

P.F. : 185°C

Oxalate acide d'éthyl-2 [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-3 benzofuranne (SR 33842A) (Exemple 9)

P.F. : 165°C

55 Oxalate de [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléiny-2)-2 propoxy]-4 phényle (isopropyl-2 phényle)sulfone (SR 33836A) (Exemple 10)

P.F. : environ 106°C

Oxalate acide de [N-(pentahydro-5,6,7,8,9 benzocycloheptény-9) N-méthylamino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole (SR 33878A) (Exemple 11)

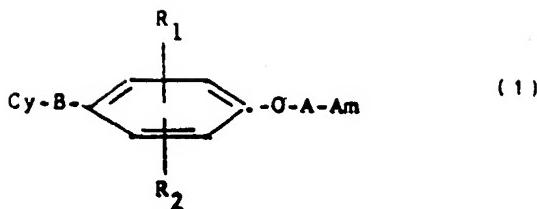
- P.F. : environ 76°C.
Oxalate acide de {[N-méthyl N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1)amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole (SR 33874A) (Exemple 12)
- 5 P.F. : environ 70°C.
Oxalate acide de {[N-méthyl N-(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-2)amino-3 propoxy]-4 benzène-sulfonyl}-1 isopropyl-2 indolizine (SR 33739A) (Exemple 13).
P.F. : 115°C.
Oxalate acide de {[N-méthyl N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-3 isopropyl-2 pyrazolo[1,5-a] pyridine (SR 33894 A) (Exemple 14).
P.F. : 99,8°C.
Oxalate acide de méthyl-1 {[diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzène-sulfonyl}-2 isopropyl-3 indole (SR 33905 A) (Exemple 15).
P.F. : 116°C (pâteux).
- 10 15 Oxalate acide de méthyl-1 {[N-méthyl N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-2 méthyl-3 indole (SR 33892 A) (Exemple 16)
P.F. : 101,4°C.
Isopropyl-2 {[N-méthyl N-(diméthoxy-5,6 indanyl-1) amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-1 indolizine (SR 33887) (Example 17).
- 20 Huileux.
Oxalate acide de {[N-méthyl N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-4 isopropyl-5 oxazole (SR 33883 A) (Exemple 18).
P.F. : 99,6°C (isopropanol).
Oxalate acide de {[N-méthyl N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-4 isopropyl-5 méthyl-1 pyrazole (SR 33899 A) (Exemple 19).
P.F. : 150,7°C (isopropanol)
Oxalate acide de {[N-(pentahydro-5,6,7,8,9 benzocycloheptényl-9) N-méthyl-amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-4 isopropyl-5 méthyl-1 pyrazole (SR 33888 A) (Exemple 20).
P.F. : 126,1°C (éthanol)
- 25 30 Oxalate acide d'isopropyl-2 {[N-méthyl N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-3 benzofurane (SR 33908 A) (Ex. 21)
P.F. : 113°C (méthyl éthyl cétone)
Oxalate acide de {[N-(pentahydro-5,6,7,8,9 benzocycloheptényl-9) N-méthyl-amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-3 isopropyl-2 benzofurane (Example 22). (SR 33913A)
P.F. : 161°C (acétate d'éthyl)
- 35 40 Fumarate acide de méthyl-1 {[diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-2 isopropyl-3 indole (SR 33905B) (Exemple 23)
P.F. : 117,4°C (éthanol/éther éthylique)
Oxalate acide de N-(pentahydro-5,6,7,8,9 benzocycloheptényl-9) N-méthyl-amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-3 éthyl-2 benzo[b]thiophène (SR 33909A) (Exemple 24)
P.F. : 150°C (méthyl éthyl cétone)
- 45 50 Oxalate acide de {[N-méthyl N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1) amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-3 éthyl-2 benzo[b]thiophène (SR 33910A) (Exemple 25) P.F. : 167°C (méthyl éthyl cétone)
Chlorhydrate d'isopropyl-2 {[N-(méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-2) amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-1 indolizine (Exemple 26)
P.F. : 202°C (isopropanol)
Chlorhydrate de méthyl-1 phényl-2 {[diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-3 indole (Exemple 27)
P.F. : 152°C (acétate d'éthyle/éther éthylique)
Chlorhydrate de méthyl-1 {[diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl}-2 éthyl-3 indole (Exemple 27)

Revendications

55

Revendications pour les Etats contractants suivants : CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE, AT

1. Dérivés aminoalkoxyphényle correspondant à la formule générale :



10

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables dans laquelle :

B représente un groupement -S-, -SO- ou -SO₂-,

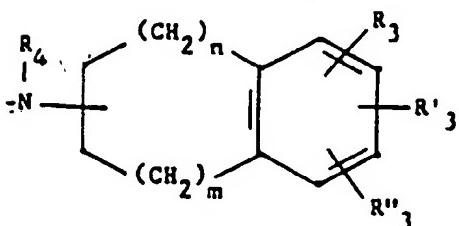
R₁ et R₂, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, le radical méthyle ou éthyle ou un halogène,

15

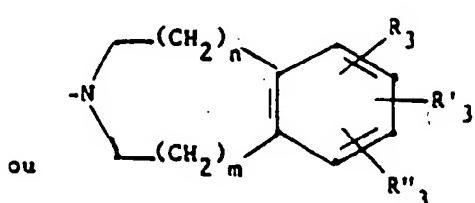
A représente un radical alkylène, linéaire ou ramifié en C₂-C₅ ou le radical hydroxy-2 propylène dans lequel l'hydroxy est éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄,

Am représente un groupement :

20



25



(D).

(E)

30

dans lequel : R₃, R'₃ et R''₃, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle en C₁-C₄ ou un groupement alkoxy en C₁-C₄,

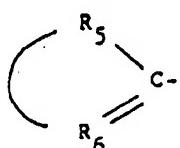
R₄ représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₈,

35

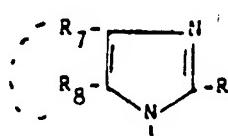
n et m, identiques ou différents, représentent chacun 0, 1, 2 ou 3,

Cy représente un groupement de formule :

40



ou



(F)

(G)

45

R représente l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₈, un radical cycloalkyle en C₃-C₈, un radical benzyle ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi des atomes d'halogène ou parmi des groupements alkyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄ ou nitro,

50

R₅ et R₆ sont pris ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, pour former :

- un groupement carbocyclique mono- ou di-cyclique éventuellement aromatique ayant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement substitué par un groupement R en position α par rapport au groupement méthyne,
- un groupement hétérocyclique à 5 sommets éventuellement aromatique, les hétéroatomes ou hétérogroupes étant choisis parmi des groupements O, S, N,

-N-R₉:

O et N; O et



5

S et



10

S et



15

N et N; N et



20

le groupement hétérocyclique étant éventuellement substitué par un groupement R tel que défini ci-dessus en position α par rapport au groupement méthyne et éventuellement substitué par un ou deux groupements choisis parmi des groupements alkyle en C₁-C₄ en phényle,
 - un groupement hétérocyclique ayant de 6 à 10 sommets, mono ou di-cyclique et éventuellement aromatique, les hétéroatomes ou hétérogруппes étant choisis parmi des groupements O, S, N,



25

O et N; O et



30

S et N; S et



N et N; N et



35

le groupement hétérocyclique étant éventuellement substitué par un groupement R tel que défini ci-dessus en position par rapport au groupement méthyne,
 40 R₇ et R₈, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un radical alkyle inférieur en C₁-C₄ ou un radical phényle ou lorsqu'ils sont pris ensemble, avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, représentent un carbocycle à 6 sommets éventuellement aromatique,
 R₉ représente l'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₄, phényle, benzyle ou halogénobenzyle.

45

2. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle Cy représente un groupement phényle, cyclohexényle, indényle, naphtyle, dihydronaphtyle, pyridyle, dihydropyridyle, furyle, dihydrofuryle, thiényle, dihydrothiényle, pyrrolyle, dihydropyrrolyle, pyrazolyde, imidazolyde, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, oxazolyde, isoxazolyde, thiazolyde, benzofuryle, benzothiényle, indolyde, benzimidazolyde, benzoxasolyde, quinoléinyle, benzisoxazolyde, cinnolinyle, quinoxalinyle, quinazolinyle, indolizinyle, thiéno-pyridyle, tétrahydrothiéno-pyridyle, pyrrolopyridyle, pyrazolopyridyle, pyrrolopyridazinyle, imidazopyridyle.

50

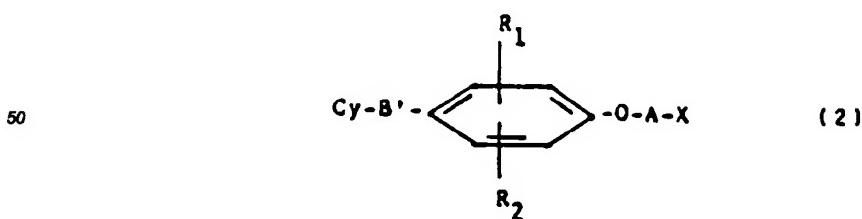
3. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle Cy représente un groupement indolizinyle, benzofuryle, benzothiényle, indolyde, oxazolyde, pyrazolyde, phényle, pyrazolo[1,5-a]pyridyle ou imidazo[1,2-a]pyridyle.

55

4. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle B représente un groupement -SO₂-.

5. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle R₁ et R₂ représentent chacun l'hydrogène.

6. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle R₃, et R'₃ et R''₃ représentent l'hydrogène ou méthoxy.
- 5 7. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle R représente le groupement isopropyle ou cyclopropyle.
8. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable est l'oxalate ou le chlorhydrate.
- 10 9. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 choisis parmi les :
- [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine,
- ethyl-2 [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-3 benzothiophène,
- [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-4 isopropyl-5 oxazole,
- [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-4 éthyl-5 méthyl-1 pyrazole,
- [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-4 isopropyl-5 méthyl-1 pyrazole,
- [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole,
- [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-4 butoxy]-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine,
- isopropyl-2 [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 benzofuranne,
- ethyl-2 [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 benzofuranne,
- [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl)-2 propoxy]-4 phényl (isopropyl-2 phénylsulfone),
- [N-(pentahydro-5,6,7,8,9 benzocycloheptényl-9) N-méthylamino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole,
- [N-méthyl N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1)amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole,
- [N-méthyl N-(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1)amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-1 isopropyl-2 indolizine,
- [N-méthyl N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1)amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 isopropyl-2 pyrazolo[1,-5-a]pyridine
- et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 40 10. Procédé de préparation de dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle A est tel que défini dans la revendication 1 et B représente un groupement -S- ou -SO₂- caractérisé en ce que l'on condense, en présence d'un accepteur d'acide, dans un solvant polaire ou non polaire et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux, un dérivé alcoxy-4 phényle de formule générale :
- 45



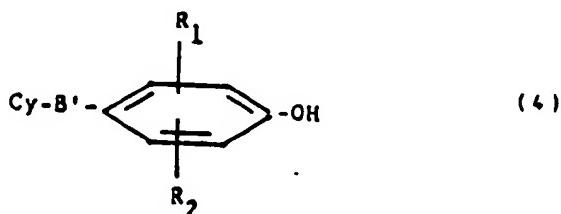
55 dans laquelle B' représente un groupement -S- ou -SO₂-; Cy, R₁ et R₂ ont la même signification que dans la revendication 1; A a la même signification que précédemment et X représente un atome d'halogène ou un groupement alkylsulfonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou arylsulfonyloxy ayant de 6 à 10 atomes de carbone, avec une amine de formule générale :

H - Am (3)

5 dans laquelle Am a la même signification que dans la revendication 1, pour former le dérivé désiré que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé.

- 10 11. Procédé de préparation de dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle A est tel que défini dans la revendication 1 et B représente un groupement -S- ou $-SO_2^-$, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en présence d'un agent basique, un dérivé hydroxy-4 phényle de formule générale :

15



20

dans laquelle B' représente un groupement -S- ou $-SO_2^-$ et Cy, R₁ et R₂ ont la même signification que dans la revendication 1 avec un composé de formule générale :

X - A - Am (52)

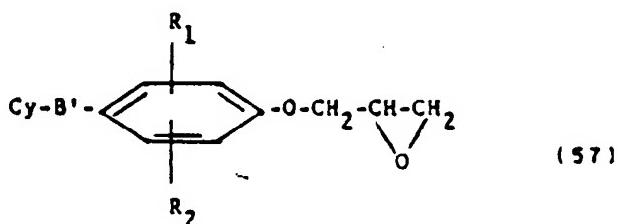
25

dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un groupement alkylsulfonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou arylsulfonyloxy ayant de 6 à 10 atomes de carbone, A est tel que défini ci-dessus et Am a la même valeur que dans la revendication 1, la réaction ayant lieu au reflux et dans un solvant approprié pour obtenir le dérivé désiré que l'on peut, si on le désire, faire réagir avec un acide organique ou inorganique approprié pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

30

12. Procédé de préparation de dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle A représente le radical hydroxy-2 propylène éventuellement substitué et 3 représente un groupement -S- ou $-SO_2^-$, caractérisé en ce que l'on traite au reflux un dérivé oxyranyméthoxy de formule générale :

35



40

dans laquelle B' représente un groupement -S- ou $-SO_2^-$ et Cy, R₁ et R₂ ont la même signification que dans la revendication 1, avec une amine de formule générale :

H - Am (3)

45

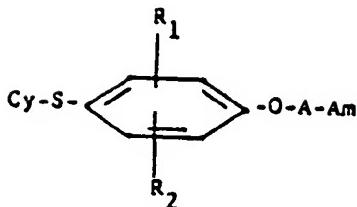
dans laquelle Am a la même signification que dans la revendication 1 et ce, dans un solvant polaire ou dans un excès de ladite amine pour donner :

50

- le dérivé désiré, sous forme de base libre, dans lequel A représente un radical hydroxy-2 propylène
- un dérivé aminoalkoxyphényle que l'on peut faire réagir avec un halogénure d'alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et en présence d'une base forte, ce qui fournit le dérivé désiré sous forme de base libre, dans lequel A représente un radical hydroxy-2 propylène dans lequel l'hydroxy est substitué par un alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
- le dérivé aminoalkoxyphényle ainsi obtenu pouvant, si on le désire, être mis en réaction avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

55

13. Procédé de préparation de dérivés arninoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle B représente un groupement -SO-, caractérisé en ce que l'on traite, avec un agent oxydant, un sulfure de formule générale :



10

dans laquelle Cy, R₁, R₂, A et Am ont la même signification que dans la revendication 1, ce sulfure étant sous forme de base libre ou de sel, pour former le dérivé désiré sous forme de base libre ou de sel, et que l'on traite le sel ainsi obtenu avec un agent basique pour fournir le dérivé désiré sous forme de base libre, la base libre ainsi obtenue étant, si on le désire, mise en réaction avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé.

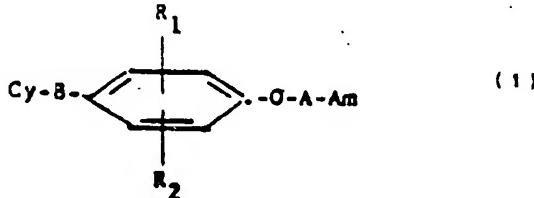
14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'agent oxydant est le périodate de sodium, le permanganate de potassium ou l'acide chloro-3 perbenzoïque.
15. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant, comme principe actif, au moins un dérivé aminoalkoxyphényle selon l'une des revendications 1 à 9, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.
16. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires selon la revendication 15 pour le traitement de syndromes pathologiques du système cardiovasculaire, contenant de 50mg à 500mg de principe actif.
17. Utilisation d'au moins un dérivé aminoalkoxyphényle selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament.
18. Utilisation d'au moins un dérivé alkoxyphényle selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de syndromes pathologiques du système cardiovasculaire.
19. Utilisation d'au moins un dérivé aminoalkoxyphényle selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'affections pathologiques oculaires.

35

Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

1. Procédé de préparation de dérivés aminoalkoxyphényle correspondant à la formule générale :

40



45

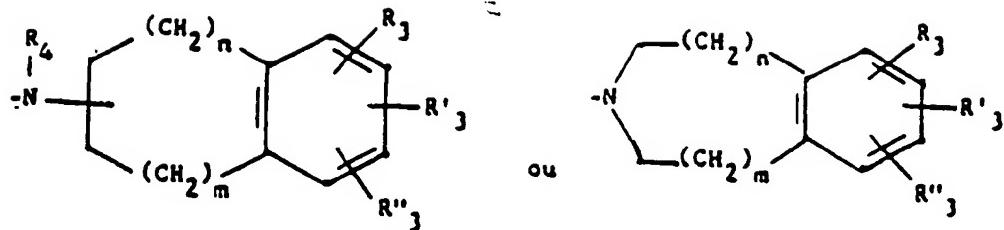
ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables dans laquelle :

B représente un groupement -S-, -SO- ou -SO₂-,

R₁ et R₂, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, le radical méthyle ou éthyle ou un halogène,

A représente un radical alkylène, linéaire ou ramifié en C₂-C₆ ou le radical hydroxy-2 propylène dans lequel l'hydroxy est éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄,

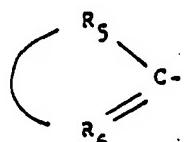
Am représente un groupement :



(D)

(E)

15 dans lequel : R_3 , R'_3 et R''_3 , qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle en C_1-C_4 ou un groupement alkoxy en C_1-C_4 ,
 R_4 représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1-C_8 ,
 n et m , identiques ou différents, représentent chacun 0, 1, 2 ou 3,
 C_V représente un groupement de formule :



(F)



(G)

R représente l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₈, un radical cycloalkyle en C₃-C₈, un radical benzyle ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi des atomes d'halogène ou parmi des groupements alkyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄ ou nitro.

R_5 et R_6 sont pris ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, pour former :

- un groupement carbocyclique mono- ou di-cyclique éventuellement aromatique ayant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement substitué par un groupement R en position α par rapport au groupement méthyne,
 - un groupement hétérocyclique à 5 sommets éventuellement aromatique, les hétéroatomes ou hétérogroupes étant choisis parmi des groupements O, S, N.



40

O et N: O et



45

Set



Set

50

55

Net N: N et



le groupement hétérocyclique étant éventuellement substitué par un groupement R tel que défini ci-dessous.

dessus en position α par rapport au groupement méthyne et éventuellement substitué par un ou deux groupements choisis parmi des groupements alkyle en C₁-C₄ en phényle,

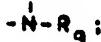
- 5 - un groupement hétérocyclique ayant de 6 à 10 sommets, mono ou di-cyclique et éventuellement aromatique, les hétéroatomes ou hétérogroupes étant choisis parmi des groupements O, S, N,



O et N; O et



S et N; S et



N et N; N et



20

le groupement hétérocyclique étant éventuellement substitué par un groupement R tel que défini ci-dessus en position par rapport au groupement méthyne, R₇ et R₈, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un radical alkyle inférieur en C₁-C₄ ou un radical phényle ou lorsqu'ils sont pris ensemble, avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, représentent un carbocycle à 6 sommets éventuellement aromatique.

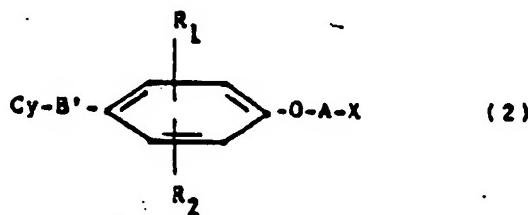
25

R₉ représente l'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₄, phényle, benzyle ou halogénobenzyle, caractérisé en ce que

30

A/ Quand A est tel que défini précédemment et B représente un groupement -S- ou -SO₂-, soit l'on condense, en présence d'un accepteur d'acide, dans un solvant polaire ou non polaire et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux, un dérivé alkoxy-4 phényle de formule générale :

35



40

dans laquelle B' représente un groupement -S- ou -SO₂-, Cy, R₁ et R₂ ont la même signification que dans la revendication 1; A a la même signification que précédemment et X représente un atome d'halogène ou un groupement alkysulfonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou arylsulfonyloxy ayant de 6 à 10 atomes de carbone, avec une amine de formule générale :



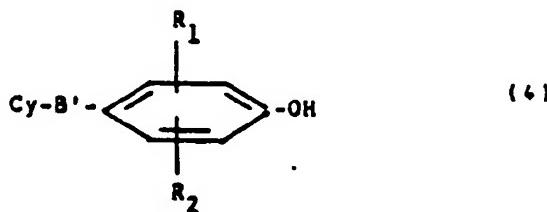
45

dans laquelle Am a la même signification que précédemment,

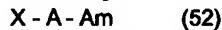
- soit l'on fait réagir, en présence d'un agent basique, un dérivé hydroxy-4 phényle de formule générale :

50

55



dans laquelle B' représente un groupement -S- ou -SO₂- et Cy, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment avec un composé de formule générale :

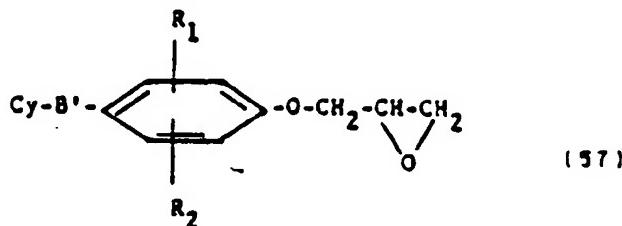


5 dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un groupement alkysulfonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou arylsulfonyloxy ayant de 6 à 10 atomes de carbone, A est tel que défini ci-dessus et Am a la même valeur que précédemment, la réaction ayant lieu au reflux et dans un solvant approprié.

10 B/ Quand A représente le radical hydroxy-2 propylène éventuellement substitué et B représente un groupement -S- ou -SO₂-, l'on traite au reflux un dérivé oxyranylméthoxy de formule générale :

10

15



20 dans laquelle B' représente un groupement -S- ou -SO₂- et Cy, R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, avec une amine de formule générale :



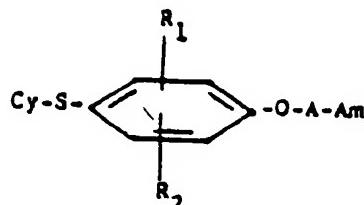
25 dans laquelle Am a la même signification que précédemment et ce, dans un solvant polaire ou dans un excès de ladite amine pour donner :

- 25 le dérivé désiré, sous forme de base libre, dans lequel A représente un radical hydroxy-2 propylène
- un dérivé aminoalkoxyphényle que l'on peut faire réagir avec un halogénure d'alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et en présence d'une base forte, ce qui fournit le dérivé désiré sous forme de base libre, dans lequel A représente un radical hydroxy-2 propylène dans lequel l'hydroxy est substitué par un alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et

30 C/ Quand B représente un groupement -SO-, l'on traite avec un agent oxydant, un sulfure de formule générale:

35

40



45 dans laquelle Cy, R₁, R₂, A et Am ont la même signification que précédemment, ce sulfure étant sous forme de base libre ou de sel pour former le dérivé désiré sous forme de base libre ou de sel, et que l'on traite le sel ainsi obtenu avec un agent basique pour fournir le dérivé désiré sous forme de base libre, le dérivé aminoalkoxyphényle ainsi obtenu étant, si on le désire, mis en réaction avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent oxydant est le périodate de sodium, le permanganate de potassium ou l'acide chloro-3 perbenzoïque.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare les dérivés aminoalkoxyphényle de formule générale (1) dans laquelle Cy représente un groupement phényle, cyclohexényle, indényle, naphthyle, dihydronaphtyle, pyridyle, dihydropyridyle, furyle, dihydrofuryl, thiényl, dihydrothiényl, pyrrolyl, dihydropyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, benzofuryl, benzothiényl, indolyl, benzimidazolyl, benzoxasolyl, quinoléinyl, benzisoxazolyl, cinnolinyl, quinoxaliny, quinazolinyl, indolizinyl, thiénopypyridyl, tétrahydrothiénoypyridyl, pyrrolopyridyl, pyrazolopyridyl, pyrrolopyridazinyl, imidazopyridyl.
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés aminoalkoxyphényle de

formule générale (1) dans laquelle Cy représente un groupement indolizinylo, benzofurylo, benzothiénylo, indolylo, oxazolylo, pyrazolylo, phényle, pyrazolo [1,5-a]pyridyle ou imidazo [1,2-a] pyridyle.

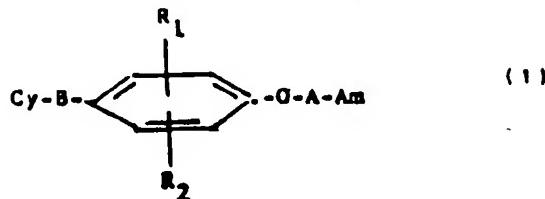
5. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés aminoalkoxyphényle de formule générale (1) dans laquelle B représente un groupement $-SO_2^-$.
6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés aminoalkoxyphényle de formule générale (1) dans laquelle R₁ et R₂ représentent chacun l'hydrogène.
10. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés aminoalkoxyphényle de formule générale (1) dans laquelle R₃, R'₃ et R"₃ représentent l'hydrogène ou méthoxy.
15. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés aminoalkoxyphényle de formule générale 1 dans laquelle R représente le groupement isopropyle ou cyclopropyle.
9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés aminoalkoxyphényle de formule générale (1) dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable est l'oxalate ou le chlorhydrate.
10. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on prépare des dérivés aminoalkoxyphényle choisis parmi les :
 - [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine, ethyl-2 [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-3 benzothiophène.
 - [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl)-4 isopropyl-5 oxazole,
 - [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl)-4 éthyl-5 méthyl-1 pyrazole,
 - [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl)-4 isopropyl-5 méthyl-1 pyrazole,
 - [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl)-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole,
 - [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-4 butoxy]-4 benzènesulfonyl)-1 isopropyl-2 indolizine,
 - isopropyl-2 [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 benzofuranne,
 - ethyl-2 [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 benzofuranne,
 - [(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl)-2 propoxy]-4 phényl (isopropyl-2 phényl)sulfone.
 - [N-(pentahydro-5,6,7,8,9 benzocycloheptényl-9) N-méthylamino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole,
 - [N-méthyl N-(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1)amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole,
 - [N-méthyl N-(diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1)amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-1 isopropyl-2 indolizine,
 - 45 [N-méthyl N-(tétrahydro-1,2,3,4 naphtyl-1)amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 isopropyl-2 pyrazolo[1,-5-a]pyridine et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
11. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique ou vétérinaire caractérisé en ce que l'on ajoute comme principe actif au moins un dérivé aminoalkoxyphényle préparé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10 à un véhicule pharmaceutique ou un récipient approprié.
- 50 12. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique ou vétérinaire selon la revendication 11 pour le traitement de syndromes pathologiques du système cardiovasculaire contenant de 50mg à 500mg de principe actif.
- 55 13. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique ou vétérinaire selon la revendication 11 pour le traitement d'affections pathologiques oculaires.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

1. Dérivés aminoalkoxyphényle correspondant à la formule générale :

5

10



15

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables dans laquelle :

B représente un groupement -S-, -SO- ou -SO₂-,R₁ et R₂, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, le radical méthyle ou éthyle ou un halogène,

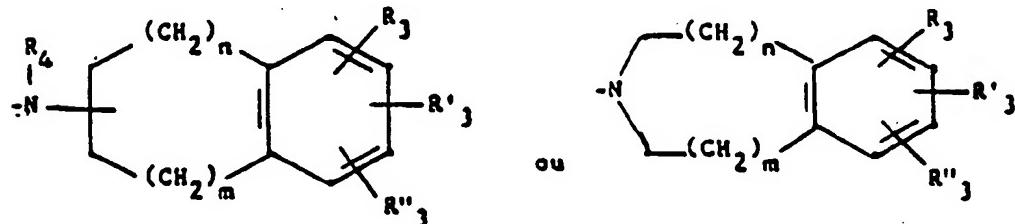
20

A représente un radical alkyléne, linéaire ou ramifié en C₂-C₆ ou le radical hydroxy-2 propylène dans lequel l'hydroxy est éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁-C₄,

Am représente un groupement :

25

30



(D).

(E)

35

dans lequel : R₃, R'₃ et R''₃, qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement alkyle en C₁-C₄ ou un groupement alkoxy en C₁-C₄,R₄ représente l'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₈,

n et m, identiques ou différents, représentent chacun 0, 1, 2 ou 3,

Cy représente un groupement de formule :

40

45



(F)

(G)

50

R représente l'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₈, un radical cycloalkyle en C₃-C₈, un radical benzyle ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, qui peuvent être identiques ou différents, choisis parmi des atomes d'halogène ou parmi des groupements alkyle en C₁-C₄, alkoxy en C₁-C₄ ou nitro,R₆ et R₆ sont pris ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, pour former :

55

- un groupement carbocyclique mono- ou di-cyclique éventuellement aromatique ayant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement substitué par un groupement R en position α par rapport au groupement méthyne,
- un groupement hétérocyclique à 5 sommets éventuellement aromatique, les hétéroatomes ou hétérogroupes étant choisis parmi des groupements O, S, N,

$-N^I-R_9:$

O et N; O et

5

 $-N^I-R_9:$

S et

10

 $N:$

S et

15

N et N; N et

 $-N^I-R_9:$ $-N^I-R_9:$

20

le groupement hétérocyclique étant éventuellement substitué par un groupement R tel que défini ci-dessus en position α par rapport au groupement méthyne et éventuellement substitué par un ou deux groupements choisi parmi des groupements alkyle en C₁-C₄ et phényle,

- un groupement hétérocyclique ayant de 6 à 10 sommets, mono ou di-cyclique et éventuellement aromatique, les hétéroatomes ou hétérogroupes étant choisis parmi des groupements O, S, N,

25

 $-N^I-R_9:$

O et N; O et

30

 $-N^I-R_9:$

S et N; S et

35

 $-N^I-R_9:$

N et N; N et

 $-N^I-R_9:$

40

le groupement hétérocyclique étant éventuellement substitué par un groupement R tel que défini ci-dessus en position par rapport au groupement méthyne,

R₇ et R₈ qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un radical alkyle inférieur en C₁-C₄ ou un radical phényle ou lorsqu'ils sont pris ensemble, avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés, représentent un carbocycle à 6 sommets éventuellement aromatique,

R₉ représente l'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₄, phényle, benzyle ou halogénobenzyle.

50

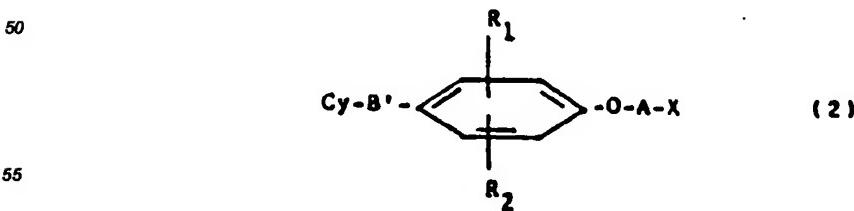
2. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle Cy représente un groupement phényle, cyclohexényle, indényle, naphtyle, dihydronaphtyle, pyridyle, dihydropyridyle, furyle, dihydrofuryl, thiényle, dihydrothiényle, pyrrolyle, dihydropyrrolyle, pyrazoly, imidazoly, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, oxazoly, isoxazoly, thiazoly, benzofuryl, benzothiényl, indoly, benzimidazoly, benzoxasoly, quinoléinyle, benzisoxazoly, cinnolinyle, quinoxalinyle, quinazolinyle, indolizinyle, thiénoypyridyle, tétrahydrothiénoypyridyle, pyrrolopyridyle, pyrazolopyridyle, pyrrolopyridazinyle, imidazopyridyle.

55

3. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle Cy représente un groupement indolizinyle, benzofuryl, benzothiényl, indoly, oxazoly, pyrazoly, phényle, pyrazolo[1,5-a]pyridyle ou imidazo[1,2-a]pyridyle.

4. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle B représente un groupement -SO₂⁻.

5. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle R₁ et R₂ représentent chacun l'hydrogène.
- 5 6. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication dans laquelle R₃, R'₃ et R''₃ représentent l'hydrogène ou méthoxy.
7. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle R représente le groupement isopropyle ou cyclopropyle.
- 10 8. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable est l'oxalate ou le chlorhydrate.
9. Dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 choisis parmi les :
- 15 [(diméthoxy-6,7 térahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine,
ethyl-2 [(diméthoxy-6,7 térahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-3 benzothiophène,
[(diméthoxy-6,7 térahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-4 isopropyl-5 oxazole,
- 20 [(diméthoxy-6,7 térahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-4 éthyl-5 méthyl-1 pyrazole,
[(diméthoxy-6,7 térahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-4 isopropyl-5 méthyl-1 pyrazole,
[(diméthoxy-6,7 térahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl]-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole,
- 25 [(diméthoxy-6,7 térahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-4 butoxy]-4 benzènesulfonyl]-1 isopropyl-2 indolizine,
isopropyl-2 [(diméthoxy-6,7 térahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 benzofuranne,
- 30 éthyl-2 [(diméthoxy-6,7 térahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl-2)-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 benzofuranne,
[(diméthoxy-6,7 térahydro-1,2,3,4 N-isoquinoléinyl)-2 propoxy]-4 phényl (isopropyl-2 phénylsulfone,
[N-(pentahydro-5,6,7,8,9 benzocycloheptényl-9) N-méthylamino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole,
- 35 [N-méthyl N-(térahydro-1,2,3,4 naphtyl-1)amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 isopropyl-2 méthyl-1 indole,
[N-méthyl N-(diméthoxy-6,7 térahydro-1,2,3,4 naphtyl-1)amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-1 isopropyl-2 indolizine,
[N-méthyl N-(térahydro-1,2,3,4 naphtyl-1)amino-3 propoxy]-4 benzènesulfonyl-3 isopropyl-2 pyrazolo[1,-5-a]pyridine
- 40 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
10. Procédé de préparation de dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle A est tel que défini dans la revendication 1 et B représente un groupement -S- ou -SO₂- caractérisé en ce que l'on condense, en présence d'un accepteur d'acide, dans un solvant polaire ou non polaire et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux, un dérivé alcoxy-4 phényle de formule générale :



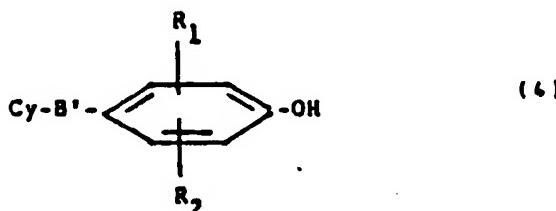
dans laquelle B' représente un groupement -S- ou -SO₂-; Cy, R₁ et R₂ ont la même signification que dans

la revendication 1; A a la même signification que précédemment et X représente un atome d'halogène ou un groupement alkylsulfonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou arylsulfonyloxy ayant de 6 à 10 atomes de carbone, avec une amine de formule générale :

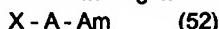


dans laquelle Am a la même signification que dans la revendication 1, pour former le dérivé désiré que l'on fait réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé.

- 10 11. Procédé de préparation de dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle A est tel que défini dans la revendication 1 et B représente un groupement -S- ou $-SO_2^-$, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en présence d'un agent basique, un dérivé hydroxy-4 phényle de formule générale :

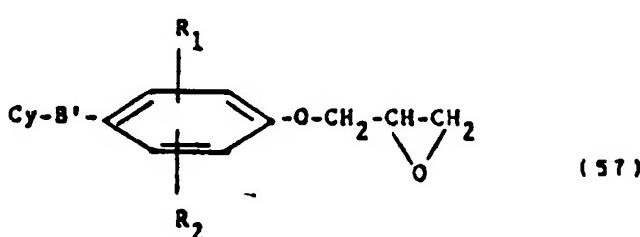


dans laquelle B' représente un groupement -S- ou $-SO_2^-$ et Cy, R₁ et R₂ ont la même signification que dans la revendication 1 avec un composé de formule générale :

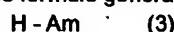


- 25 dans laquelle X représente un atome d'halogène ou un groupement alkylsulfonyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou arylsulfonyloxy ayant de 6 à 10 atomes de carbone. A est tel que défini ci-dessus et Am a la même valeur que dans la revendication 1, la réaction ayant lieu au reflux et dans un solvant approprié pour obtenir le dérivé désiré que l'on peut, si on le désire, faire réagir avec un acide organique ou inorganique approprié pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

- 30 35 12. Procédé de préparation de dérivés cycloaminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle A représente le radical hydroxy-2 propylène éventuellement substitué et B représente un groupement -S- ou $-SO_2^-$, caractérisé en ce que l'on traite au reflux un dérivé oxyranyméthoxy de formule générale :



dans laquelle B' représente un groupement -S- ou $-SO_2^-$ et Cy, R₁ et R₂ ont la même signification que dans la revendication 1, avec une amine de formule générale :



- 50 dans laquelle Am a la même signification que dans la revendication 1 et ce, dans un solvant polaire ou dans un excès de ladite amine pour donner :

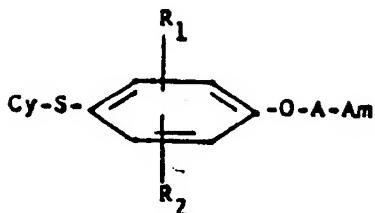
- le dérivé désiré, sous forme de base libre, dans lequel A représente un radical hydroxy-2 propylène
- un dérivé aminoalkoxyphényle que l'on peut faire réagir avec un halogénure d'alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et en présence d'une base forte, ce qui fournit le dérivé désiré sous forme de base libre, dans lequel A représente un radical hydroxy-2 propylène dans lequel l'hydroxy est substitué par un alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

- 55 le dérivé aminoalkoxyphényle ainsi obtenu pouvant, si on le désire, être mis en réaction avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

13. Procédé de préparation de dérivés aminoalkoxyphényle selon la revendication 1 dans laquelle B repré-

sente un groupement -SO-, caractérisé en ce que l'on traite, avec un agent oxydant, un sulfure de formule générale :

5



10

dans laquelle Cy, R₁, R₂, A et Am ont la même signification que dans la revendication 1, ce sulfure étant sous forme de base libre ou de sel, pour former le dérivé désiré sous forme de base libre ou de sel, et que l'on traite le sel ainsi obtenu avec un agent basique pour fournir le dérivé désiré sous forme de base libre, la base libre ainsi obtenue étant, si on le désire, mise en réaction avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dérivé.

- 20 14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'agent oxydant est le périodate de sodium, le permanganate de potassium ou l'acide chloro-3 perbenzoïque.
- 25 15. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques ou vétérinaires caractérisé en ce que l'on additionne, au moins un dérivé aminoalkoxyphényle selon l'une des revendications 1 à 9, avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.
- 30 16. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques ou vétérinaires selon la revendication 15 pour le traitement de syndromes pathologiques du système cardiovasculaire, contenant de 50mg à 500mg de principe actif.
- 35 17. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques ou vétérinaires selon la revendication 15 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'affections pathologiques oculaires.

35

Patentansprüche

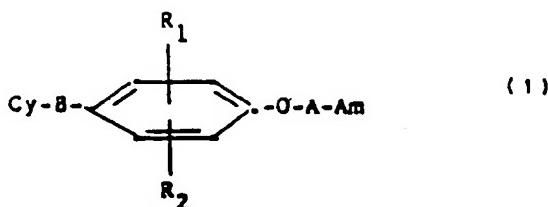
35

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE, AT

40

1. Aminoalkoxyphenylderivate der allgemeinen Formel

45



50

sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Salze,
worin bedeuten:

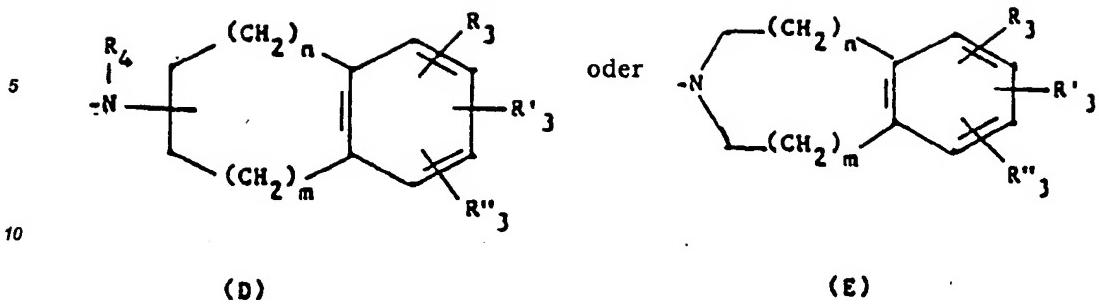
55

B eine Gruppe -S-, -SO- oder -SO₂-,

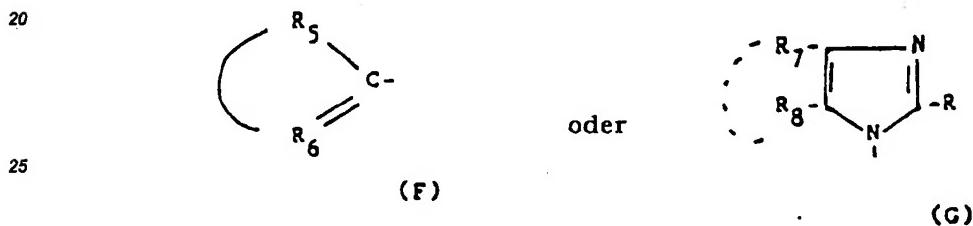
R₁ und R₂, welche gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, einen Methyl- oder Ethylrest oder ein Halogen,

A einen linearen oder verzweigten C₂-C₅-Alkylenrest oder den 2-Hydroxypropylenrest, worin das Hydroxy gegebenenfalls durch einen C₁-C₄-Alkylrest substituiert ist.

Am eine Gruppe:



15 worin R_3 , R'_3 und R''_3 , welche gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom, eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder eine C_1 - C_4 -Alkoxygruppe,
 R_4 Wasserstoff oder einen C_1 - C_8 -Alkylrest,
n und m, welche gleich oder verschieden sind, jeweils 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,
Cy eine Gruppe der Formel:



30 wonin bedeuten:
R Wasserstoff, einen C₁-C₈-Alkylrest, einen C₃-C₈-Cycloalkylrest, einen Benzylrest oder Phenylrest, welcher gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, welche gleich oder verschieden sein können, gewählt aus Halogenatomen oder C₁-C₄-Alkylgruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen oder Nitro, substituiert ist.

35 R₆ und R₈ sind mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, verknüpft zur Bildung:

- einer mono- oder dicyclischen, gegebenenfalls aromatischen, carbocyclischen Gruppe mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls durch eine R-Gruppe in α -Stellung zur Methingruppe substituiert ist,
- einer gegebenenfalls aromatischen, heterocyclischen, 5-gliedrigen Gruppe, wobei die Heteroatome oder Heterogruppen aus den Gruppen O, S, N,

40 -N-Rq;

Q und N: Q und

-N-Rg;

S und

50

55 **Pur N : N pur N**

-N-R₉:

gewählt sind, die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls durch eine R-Gruppe welche wie obenste

hend definiert ist, in α -Stellung zur Methingruppe und gegebenenfalls durch eine oder zwei aus C₁-C₄-Alkylgruppen und Phenyl gewählte Gruppen substituiert ist,

- 5 - einer gegebenenfalls aromatischen, mono- oder dicyclischen, 6- bis 10-gliedrigen heterocyclischen Gruppe, wobei die Heteroatome oder Heterogruppen aus den Gruppen O, S, N,



10 und N; O und



15 S und N; S und



20 N und N; N und



25 gewählt sind, die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls durch eine R-Gruppe, welche wie oben- stehend definiert ist, in α -Stellung zur Methingruppe substituiert ist,

R₇ und R₈, welche gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, einen C₁-C₄-Niederalkylrest oder einen Phenylrest, oder sie bilden, wenn sie mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ver- knüpft sind, einen gegebenenfalls aromatischen, 6-gliedrigen Carbocyclus,
R₉ Wasserstoff, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, Phenyl, Benzyl oder Halogenbenzyl.

- 30 2. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin Cy eine Phenyl-, Cyclohexenyl-, Indenyl-, Naphthyl-, Dihydronaphthyl-, Pyridyl-, Dihydropyridyl-, Furyl-, Dihydrofuryl-, Thienyl-, Dihydrothienyl-, Pyrrolyl-, Dihydropyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Benzofuryl-, Benzothienyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl-, Chinoliny-, Benzisoxazolyl-, Cinnolinyl-, Chinoxalinyl-, Chinazolinyl-, Indolizinyl-, Thienopyridyl-, Tetrahydrothienopyridyl-, Pyrrolopyridyl-, Pyrazolopyridyl-, Pyrrolopyridazinyl- oder Imidazolopyridyl-Gruppe bedeutet.

- 35 3. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin Cy eine Indolizinyl-, Benzofuryl-, Benzothienyl-, Indolyl-, Oxazolyl-, Pyrazolyl-, Phenyl-, Pyrazolo[1,5-a]pyridyl- oder Imidazo[1,2-a]pyridyl-Gruppe deutet.

- 40 4. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin B die Gruppe -SO₂-bedeutet.

5. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin R₁ und R₂ jeweils Wasserstoff bedeuten.

6. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin R₃, R'₃ und R''₃ Wasserstoff oder Methoxy bedeuten.

7. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin R eine Isopropyl- oder Cyclopropyl-Gruppe bedeutet.

- 45 8. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz das Oxalat oder das Chlorhydrat ist.

9. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, gewählt aus:

50 1-[4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinoliny)-propoxy]-benzolsulfonyl]-2-isopropyl-indolizin, 2-Ethyl-3-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinoliny)-propoxy]-benzolsulfonyl]-benzothiophen,

4-[4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinoliny)-propoxy]-benzolsulfonyl]-5-isopropyl-oxazol,

4-[4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinoliny)-propoxy]-benzolsulfonyl]-5-ethyl-1-methyl-pyrazol,

4-[4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinoliny)-propoxy]-benzolsulfonyl]-5-isopropyl-1-methyl-pyrazol,

3-[4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinoliny)-propoxy]-benzolsulfonyl]-2-isopropyl-1-methyl-indol,

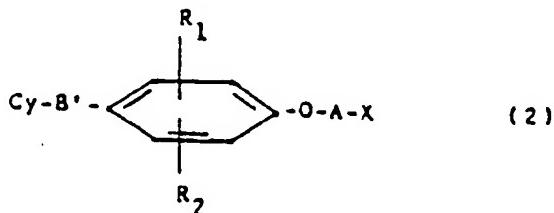
1-[4-[4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinoliny)-butoxy]-benzolsulfonyl]-2-isopropyl-indolizin,

2-Isopropyl-3-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinoliny)-propoxy]-benzolsulfonyl]-benzo-

furan,
 2-Ethyl-3-{4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinoliny)-propoxy]-benzolsulfonyl}-benzofuran,
 {4-[2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-N-isochinoliny)-propoxy]-phenyl}-(2-isopropyl-phenyl)-sulfon,
 3-{4-[N-(5,6,7,8,9-Pentahydro-9-benzocycloheptenyl)-3-N-methylamino-propoxy]-benzolsulfonyl}-2-isopropyl-1-methyl-indol,
 3-{4-[N-Methyl-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-3-amino-propoxy]benzolsulfonyl}-2-isopropyl-1-methyl-indol,
 1-{4-[N-Methyl-N-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-3-aminoproxy]-benzolsulfonyl}-2-isopropyl-indolizin,
 3-{4-[N-Methyl-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-3-amino-propoxy]-benzolsulfonyl}-2-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin,
 und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen.

- 15 10. Verfahren zur Herstellung der Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin A wie in Anspruch 1 definiert ist und B eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man in Gegenwart eines Säureakzeptors in einem polaren oder nichtpolaren Lösungsmittel bei einer Temperatur, welche zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur liegt, ein 4-Alkoxyphenylderivat der allgemeinen Formel:

20



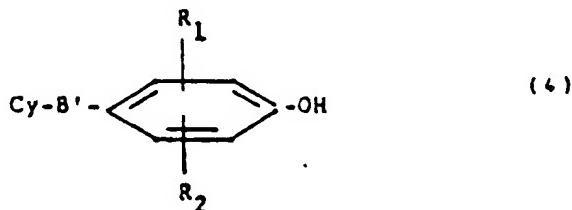
30 worin B' eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet; Cy, R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben; A die vorangehende Bedeutung hat, und X ein Halogenatom oder eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylsulfonyloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel:



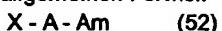
35 worin Am die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, kondensiert zur Bildung des erwünschten Derivats, welches, falls erwünscht, mit einer organischen oder anorganischen Säure zur Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes des Derivats umgesetzt wird.

- 40 11. Verfahren zur Herstellung der Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin A wie in Anspruch 1 definiert ist und B eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man in Gegenwart eines basischen Mittels ein 4-Hydroxyphenyl derivat der allgemeinen Formel:

45



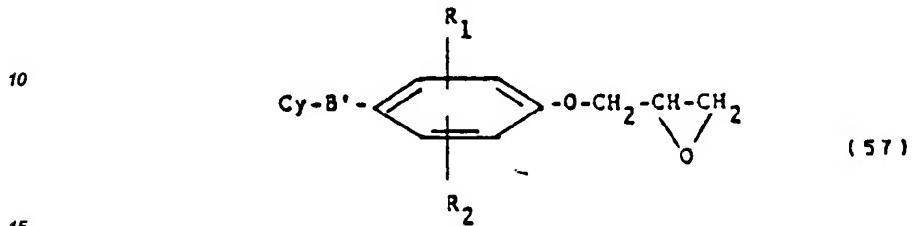
worin B' eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet und Cy, R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:



55 worin X ein Halogenatom oder eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Arylsulfonyloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, A wie obenstehend definiert ist und Am die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, wobei die Umsetzung unter Rückfluß und in einem geeigneten Lösungsmittel stattfindet, um das erwünschte Derivat zu erhalten, welches, falls erwünscht, mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure zur Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes des Derivats umgesetzt wird.

ren Salzes umgesetzt werden kann.

12. Verfahren zur Herstellung der Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin A einen gegebenenfalls substituierten 2-Hydroxypropylrest bedeutet und B eine Gruppe -S- oder -SO₂- bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man unter Rückfluß ein Oxiranylmethoxyderivat der allgemeinen Formel:



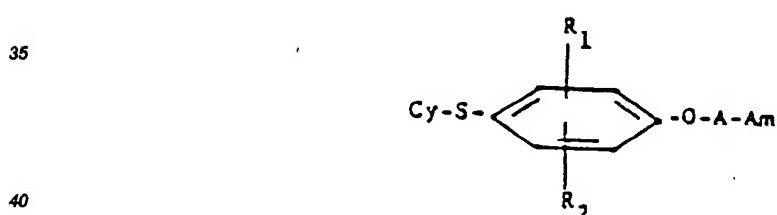
worin B' eine Gruppe -S- oder -SO₂- bedeutet und Cy, R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Amin der allgemeinen Formel:



20 worin Am die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, behandelt, nämlich in einem polaren Lösungsmittel oder in einem Überschuß des Amins, zur Bereitstellung:

- des erwünschten Derivats in Form der freien Base, worin A einen 2-Hydroxypropylrest bedeutet,
- eines Aminoalkoxyphenylderivats, welches mit einem Alkyhalogenid mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in Gegenwart einer starken Base umgesetzt werden kann, wodurch das erwünschte Derivat in Form der freien Base erhalten wird, worin A einen 2-Hydroxypropylrest bedeutet, wobei das Hydroxy durch ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- 25 wobei das so erhaltene Aminoalkoxyphenylderivat, falls erwünscht, der Umsetzung mit einer organischen oder anorganischen Säure zur Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes unterzogen werden kann.

- 30 13. Verfahren zur Herstellung der Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin B eine Gruppe -SO₂- bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Sulfid der allgemeinen Formel:



worin Cy, R₁, R₂, A und Am die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Oxidationsmittel behandelt, wobei das Sulfid in Form der freien Base oder des Salzes vorliegt, um das erwünschte Derivat in Form der freien Base oder des Salzes zu bilden, und daß man das so erhaltene Salz mit einem basischen Mittel zur Bereitstellung des erwünschten Derivats in Form der freien Base behandelt, wobei die so erhaltene freie Base, falls erwünscht, der Umsetzung mit einer organischen oder anorganischen Säure zur Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes des Derivats unterzogen wird.

- 50 14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Oxidationsmittel Natriumperiodat, Kaliumpermanganat oder 3-Chlorperbenzoësäure ist.
15. Pharmazeutische oder tierärztliche Zusammensetzungen, enthaltend als Wirkstoff mindestens ein Aminoalkoxyphenylderivat nach einem der Ansprüche 1 bis 9, in Kombination mit einem pharmazeutischen Vehikel oder einem geeigneten Träger.
- 55 16. Pharmazeutische oder tierärztliche Zusammensetzungen nach Anspruch 15 zur Behandlung pathologischer Syndrome des kardiovaskulären Systems, enthaltend 50 mg bis 500 mg des Wirkstoffs.
17. Verwendung mindestens eines Aminoalkoxyphenylderivats nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Her-

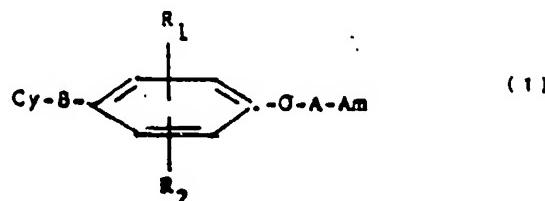
stellung eines Arzneimittels.

- 5 18. Verwendung mindestens eines Alkoxyphenylderivats nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung pathologischer Syndrome des kardiovaskulären Systems.

19. Verwendung mindestens eines Aminoalkoxyphenylderivats nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung pathologischer Okularaffektionen.

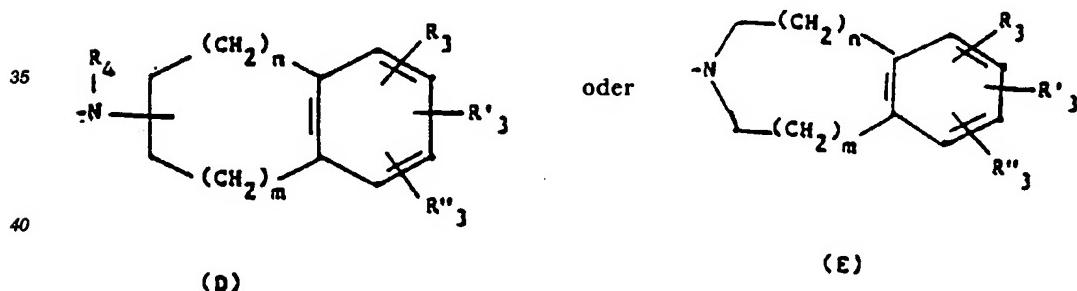
Patenstansprüche für folgenden Vertragsstaat : ES

- ## **1. Verfahren zur Herstellung von Aminoalkoxyphenylderivaten der allgemeinen Formel:**

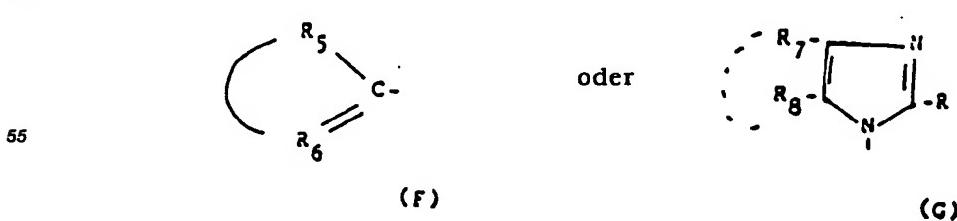


sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Salze,
worin bedeuten:

25 B eine Gruppe -S-, -SO- oder SO_2^- ,
R₁ und R₂, welche gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, einen Methyl- oder Ethylrest oder ein Halogen,
A einen linearen oder verzweigten C₂-C₆-Alkylenrest oder den 2-Hydroxypropylenrest, worin das Hydroxygegebenenfalls durch einen C₁-C₄-Alkyrest substituiert ist,
Am eine Gruppe:



45 worin R_3 , R'_3 und R''_3 , welche gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom, eine C_1 - C_4 -Alkygruppe oder eine C_1 - C_4 -Alkoxygruppe,
 R_4 Wasserstoff oder einen C_1 - C_8 -Alkyrest,
 n und m , welche gleich oder verschieden sind, jeweils 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,
 C_y eine Gruppe der Formel:



worin bedeuten:

5 R Wasserstoff, einen C₁-C₈-Alkylrest, einen C₃-C₈-Cycloalkylrest, einen Benzylrest oder Phenylrest, welcher gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, welche gleich oder verschieden sein können, gewählt aus Halogenatomen oder C₁-C₄-Alkylgruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen oder Nitro, substituiert ist,

R₆ und R₈ sind mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, verknüpft zur Bildung:

- 10 - einer mono- oder dicyclischen, gegebenenfalls aromatischen, carbocyclischen Gruppe mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls durch eine R-Gruppe in α -Stellung zur Methingruppe substituiert ist,
- einer gegebenenfalls aromatischen, heterocyclischen, 5-gliedrigen Gruppe, wobei die Heteroatome oder Heterogruppen aus den Gruppen O, S, N,



15

O und N; O und



20

und



25 S und



25

N und N; N und



30

gewählt sind, die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls durch eine R-Gruppe, welche wie oben-stehend definiert ist, in α -Stellung zur Methingruppe und gegebenenfalls durch eine oder zwei aus C₁-C₄-Alkylgruppen und Phenyl gewählten Gruppen substituiert ist,

- 35 - einer gegebenenfalls aromatischen, mono- oder dicyclischen, 6- bis 10-gliedrigen heterocyclischen Gruppe, wobei die Heteroatome oder Heterogruppen aus den Gruppen O, S, N,



40

O und N; O und



45 S und N; S und



45

N und N; N und



50

gewählt sind, die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls durch eine R-Gruppe, welche wie oben-stehend definiert ist, in α -Stellung zur Methingruppe substituiert ist.

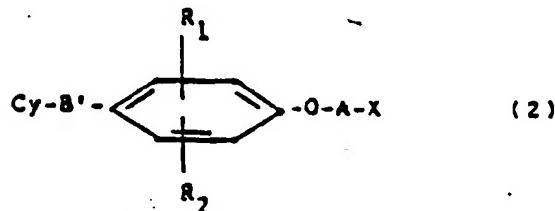
55 R₇ und R₈, welche gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, einer C₁-C₄-Niederalkylrest oder einen Phenylrest, oder sie bilden, wenn sie mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, verknüpft sind, einen gegebenenfalls aromatischen, 6-gliedrigen Carbocyclus, R₉ Wasserstoff, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, Phenyl, Benzyl oder Halogenbenzyl, dadurch gekennzeichnet, daß man

A/ wenn A wie voranstehend definiert ist und B eine Gruppe -S- oder -SO₂- bedeutet, in Gegenwart

eines Säureakzeptors in einem polaren oder nichtpolaren Lösungsmittel bei einer Temperatur, welche zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur liegt, ein 4-Alkoxyphenylderivat der allgemeinen Formel:

5

10



15

worin B' eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet; Cy, R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben; A die vorangehende Bedeutung hat, und X ein Halogenatom oder eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylsulfonyloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel:

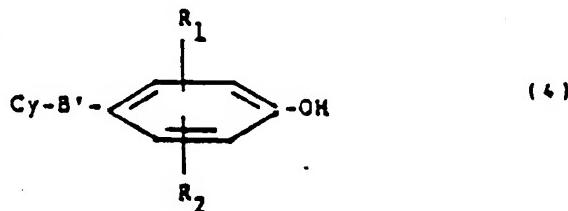
20

worin Am die voranstehend angegebene Bedeutung hat, kondensiert,

- in Gegenwart eines basischen Mittels ein 4-Hydroxyphenylderivat der allgemeinen Formel:

25

30



worin B' eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet und Cy, R₁ und R₂ die voranstehenden Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:

35



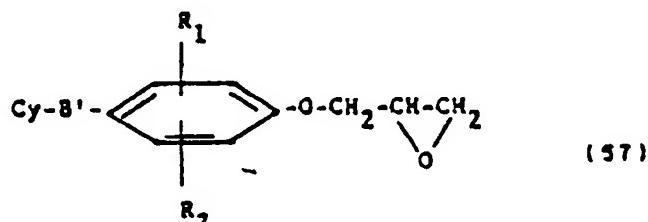
worin X ein Halogenatom oder eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Arylsulfonyloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, A wie obenstehend definiert ist und Am die voranstehend angegebene Bedeutung hat, umsetzt, wobei die Umsetzung unter Rückfluß und in einem geeigneten Lösungsmittel stattfindet;

40

B/ wenn A einen gegebenenfalls substituierten 2-Hydroxypropenrest bedeutet und B eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet, unter Rückfluß ein Oxiranylmethoxyderivat der allgemeinen Formel:

45

50



worin B' eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet und Cy, R₁ und R₂ die voranstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Amin der allgemeinen Formel:



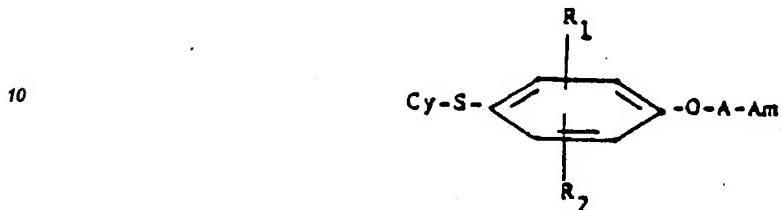
55

worin Am die voranstehend angegebene Bedeutung hat, behandelt, nämlich in einem polaren Lösungsmittel oder in einem Überschuß des Amins, zur Bereitstellung:

- des erwünschten Derivats in Form der freien Base, worin A einen 2-Hydroxypropenrest bedeutet,
- eines Aminoalkoxyphenylderivats, welches mit einem Alkyhalogenid mit 1 bis 4 Kohlenstoffat-

men in Gegenwart einer starken Base umgesetzt werden kann, wodurch das erwünschte Derivat in Form der freien Base erhalten wird, worin A einen 2-Hydroxypropylenrest bedeutet, wobei das Hydroxy durch ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist; und

5 C/ wenn B eine Gruppe -SO₂- bedeutet, ein Sulfid der allgemeinen Formel:

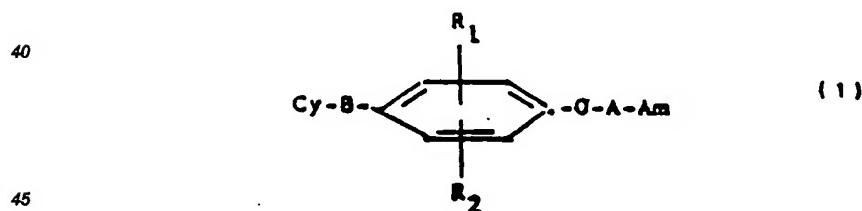


5 4-{4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl}-5-ethyl-1-methyl-pyrazol,
 4-{4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl}-5-isopropyl-1-methyl-pyrazol,
 5 3-{4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl}-2-isopropyl-1-methyl-indol, 1-{4-[4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-butoxy]-benzolsulfonyl}-2-isopropyl-indolizin,
 10 2-Isopropyl-3-{4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl}-benzofuran,
 2-Ethyl-3-{4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl}-benzofuran,
 {4-[2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-N-isochinolinyl)-propoxy]-phenyl}-(2-isopropyl-phenyl)-sulfon,
 15 3-{4-[N-(5,6,7,8,9-Pentahydro-9-benzocycloheptenyl)-3-N-methylamino-propoxy]-benzolsulfonyl}-2-isopropyl-1-methyl-indol,
 3-{4-[N-Methyl-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-3-amino-propoxy]-benzolsulfonyl}-2-isopropyl-1-methyl-indol,
 15 1-{4-[N-Methyl-N-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-3-aminoproxy]-benzolsulfonyl}-2-isopropyl-indolizin,
 20 3-{4-[N-Methyl-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-3-amino-propoxy]-benzolsulfonyl}-2-isopropyl-pyrazolo[1,
 5-a]pyridin,
 und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen.

- 25 11. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen oder tierärztlichen Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff mindestens ein nach einem der Ansprüche 1 bis 10 hergestelltes Aminoalkoxyphenylderivat mit einem pharmazeutischen Vehikel oder einem geeigneten Rezipienten bzw., Träger vermischt.
- 30 12. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen oder tierärztlichen Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Behandlung pathologischer Syndrome des kardiovaskulären Systems, enthaltend 50 mg bis 500 mg des Wirkstoffs.
- 35 13. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen oder tierärztlichen Zusammensetzung nach Anspruch 11 zur Behandlung pathologischer Okularaffektionen.

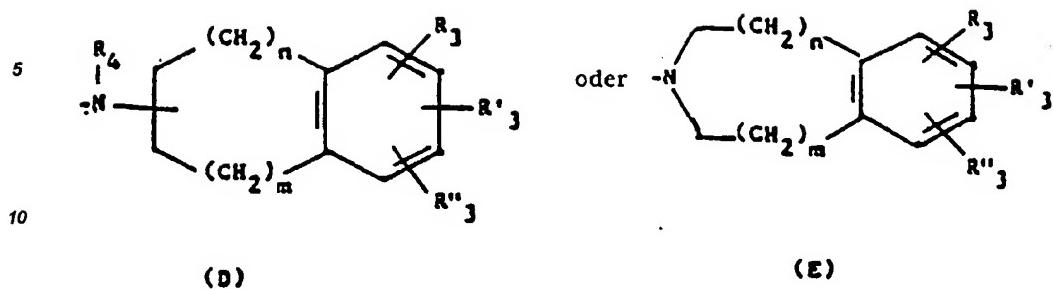
35 **Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : GR**

1. Aminoalkoxyphenylderivate der allgemeinen Formel

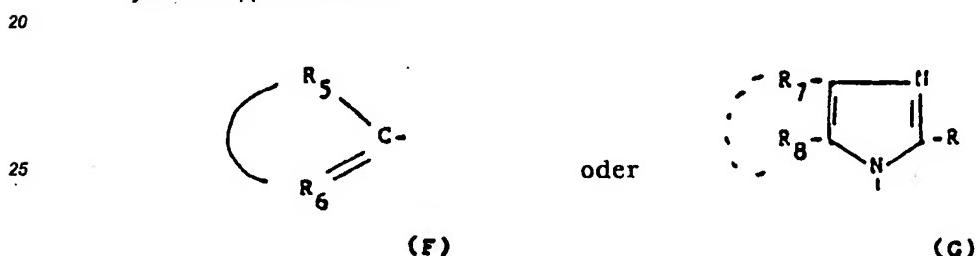


sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Salze,
 worin bedeuten:
 B eine Gruppe -S-, -SO- oder -SO₂-,
 50 R₁ und R₂, welche gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, einen Methyl- oder Ethylrest oder ein Halogen,
 R einen linearen oder verzweigten C₂-C₆-Alkylenrest oder den 2-Hydroxypropylenrest, worin das Hydroxy gegebenenfalls durch einen C₁-C₄-Alkylenrest substituiert ist,
 Am eine Gruppe:

55



15 worin R_3 , R'_3 und R''_3 , welche gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, ein Halogenatom, eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder eine C_1 - C_4 -Alkoxygruppe,
 R_4 Wasserstoff oder einen C_1 - C_8 -Alkylrest,
 n und m , welche gleich oder verschieden sind, jeweils 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,
 C_y eine Gruppe der Formel:



30 wonin bedeuten:
R Wasserstoff, einen C₁-C₈-Alkylrest, einen C₃-C₆-Cycloalkylrest, einen Benzylrest oder Phenylrest, welcher gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, welche gleich oder verschieden sein können, gewählt aus Halogenatomen oder C₁-C₄-Alkylgruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen oder Nitro, substituiert ist

35 R₅ und R₆ sind mit dem Kohlenstoffatom, an welches sie gebunden sind, verknüpft zur Bildung:

- einer mono- oder dicyclischen, gegebenenfalls aromatischen, carbocyclischen Gruppe mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, welche gegebenenfalls durch eine R-Gruppe in α -Stellung zur Methingruppe substituiert ist,
- einer gegebenenfalls aromatischen, heterocyclischen, 5-gliedrigen Gruppe, wobei die Heteroatome oder Heterogruppen aus den Gruppen O, S, N.

-N-Br-

Quand N = Quand

S und

-2-

S und

-N-Rg:

55 N und N: N und

-N-Rg:

gewählt sind, die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls durch eine R-Gruppe, welche wie oben-
stehend definiert ist, in α -Stellung zur Methingruppe und gegebenenfalls durch eine oder zwei aus
C₁-C₄-Alkylgruppen und Phenyl gewählte Gruppen substituiert ist,

- 5 - einer gegebenenfalls aromatischen, mono- oder dicyclischen, 6- bis 10-gliedrigen heterocyclischen
Gruppe, wobei die Heteroatome oder Heterogruppen aus den Gruppen O, S, N,



10 O und N; O und



15 S und N; S und



20 N und N; N und



gewählt sind, die heterocyclische Gruppe gegebenenfalls durch eine R-Gruppe, welche wie oben-
stehend definiert ist, in α -Stellung zur Methingruppe substituiert ist,

25 R₇ und R₈, welche gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoff, einen C₁-C₄-Niederalkylrest oder
einen Phenylrest, oder sie bilden, wenn sie mit den Kohlenstoffatomen, an welche sie gebunden sind, ver-
knüpft sind, einen gegebenenfalls aromatischen, 6-gliedrigen Carbocyclus,
R₉ Wasserstoff, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, Phenyl, Benzyl oder Halogenbenzyl.

30 2. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin Cy eine Phenyl-, Cyclohexenyl-, Indenyl-, Naphthyl-,
Dihydronaphthyl-, Pyridyl-, Dihydropyridyl-, Furyl-, Dihydrofuryl-, Thienyl-, Dihydrothienyl-, Pyrrolyl-,
Dihydpyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thia-
zolyl-, Benzofuryl-, Benzothienyl-, Indoly-, Benzimidazolyl-, Benzoxazolyl-, Chinolinyl-, Benzisoxazolyl-,
Cinnolinyl-, Chinoxalinyl-, Chinazolinyl-, Indolizinyl-, Thienopyridyl-, Tetrahydrothienopyridyl-,
Pyrrolopyridyl-, Pyrazolopyridyl-, Pyrrolopyridazinyl- oder Imidazolopyridyl-Gruppe bedeutet.

35 3. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin Cy eine Indolizinyl-, Benzofuryl-, Benzothienyl-,
Indoly-, Oxazolyl-, Pyrazolyl-, Phenyl-, Pyrazolo[1,5-a]pyridyl- oder Imidazo[1,2-a]pyridyl-Gruppe deutet.

40 4. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin B die Gruppe -SO₂- bedeutet.

45 5. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin R₁ und R₂ jeweils Wasserstoff bedeuten.

6. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin R₃, R'₃ und R"₃ Wasserstoff oder Methoxy bedeuten.

7. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin R eine Isopropyloder Cyclopropyl-Gruppe bedeutet.

45 8. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz das Oxalat
oder das Chlorhydrat ist.

9. Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, gewählt aus:

50 1-[4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl]-2-isopropyl-indolizin,
2-Ethyl-3-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl]-benzothiophen,

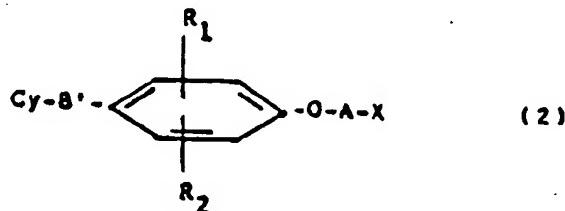
4-[4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl]-5-isopropyl-oxazol,
4-[4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl]-5-ethyl-1-methyl-

55 pyrazol,
4-[4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl]-5-isopropyl-1-me-
thyl-pyrazol,

3-[4-[3-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl]-2-isopropyl-1-me-
thyl-indol,

1-[4-[4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-butoxy]-benzolsulfonyl]-2-isopropyl-indolizin,

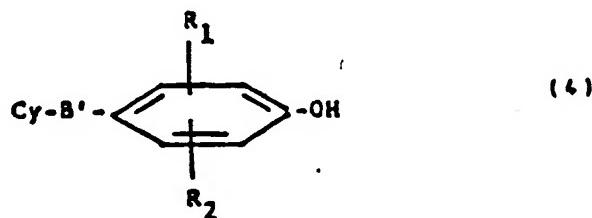
- 2-Isopropyl-3-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl]-benzofuran,
 5 2-Ethyl-3-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isochinolinyl)-propoxy]-benzolsulfonyl]-benzofuran.
 (4-[2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-N-isochinolinyl)-propoxy]-phenyl)-(2-isopropyl-phenyl)-sulfon,
 10 3-[4-[N-(5,6,7,8,9-Pentahydro-9-benzocycloheptenyl)-3-N-methylamino-propoxy]-benzolsulfonyl]-2-isopropyl-1-methyl-indol,
 3-[4-[N-Methyl-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-3-amino-propoxy]benzolsulfonyl]-2-isopropyl-1-methyl-indol,
 15 1-[4-[N-Methyl-N-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-3-aminoproxy]-benzolsulfonyl]-2-isopropyl-indolizin,
 20 3-[4-[N-Methyl-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-3-amino-propoxy]-benzolsulfonyl]-2-isopropyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin,
 und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen.
10. Verfahren zur Herstellung der Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin A wie in Anspruch 1 definiert ist und B eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man in Gegenwart eines Säureakzeptors in einem polaren oder nichtpolaren Lösungsmittel bei einer Temperatur, welche zwischen Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur liegt, ein 4-Alkoxyphenylderivat der allgemeinen Formel:



30 30. worin B' eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet; Cy, R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben; A die vorangehende Bedeutung hat, und X ein Halogenatom oder eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Arylsulfonyloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel:

35 35. H - Am (3)
 worin Am die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, kondensiert zur Bildung des erwünschten Derivats, welches, falls erwünscht, mit einer organischen oder anorganischen Säure zur Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes des Derivats umgesetzt wird:

40 40. 11. Verfahren zur Herstellung der Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin A wie in Anspruch 1 definiert ist und B eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man in Gegenwart eines basischen Mittels ein 4-Hydroxyphenylderivat der allgemeinen Formel:



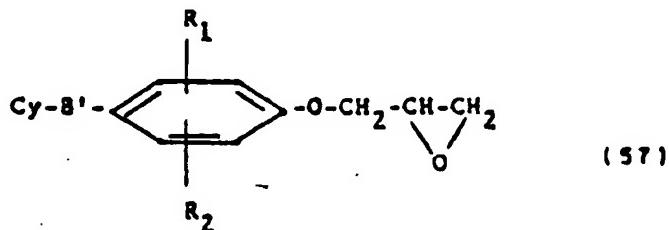
50 50. worin B' eine Gruppe -S- oder -SO_2- bedeutet und Cy, R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:

55 55. X - A - Am (52)
 worin X ein Halogenatom oder eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Arylsulfonyloxygruppe mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, A wie obenstehend definiert ist und Am die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, wobei die Umsetzung unter Rückfluß und in einem geeigneten Lösungsmittel stattfindet, um das erwünschte Derivat zu erhalten, welches, falls erwünscht, mit

einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure zur Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes umgesetzt werden kann.

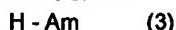
- 5 12. Verfahren zur Herstellung der Aminoalkoxyphenylderivate nach Anspruch 1, worin A einen gegebenenfalls substituierten 2-Hydroxypropylrest bedeutet und B eine Gruppe -S- oder -SO₂- bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man unter Rückfluß ein Oxiranylmethoxyderivat der allgemeinen Formel:

10



15

worin B' eine Gruppe -S- oder -SO₂- bedeutet und Cy, R₁ und R₂ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Amin der allgemeinen Formel:



worin Am die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, behandelt, nämlich in einem polaren Lösungsmittel oder in einem Überschuß des Amins, zur Bereitstellung:

- des erwünschten Derivats in Form der freien Base, worin A einen 2-Hydroxypropylrest bedeutet,
- eines Aminoalkoxyphenylderivats, welches mit einem Alkyhalogenid mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in Gegenwart einer starken Base umgesetzt werden kann, wodurch das erwünschte Derivat in Form der freien Base erhalten wird, worin A einen 2-Hydroxypropylrest bedeutet, wobei das Hydroxy durch ein Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- wobei das so erhaltene Aminoalkoxyphenylderivat, falls erwünscht, der Umsetzung mit einer organischen oder anorganischen Säure zur Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes unterzogen werden kann.

- 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 9999

zur Behandlung pathologischer Syndrome des kardiovaskulären Systems, enthaltend 50 mg bis 500 mg des Wirkstoffs.

- 5 17. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer oder tierärztlicher Zusammensetzungen nach Anspruch 15
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung pathologischer Okularaffektionen.

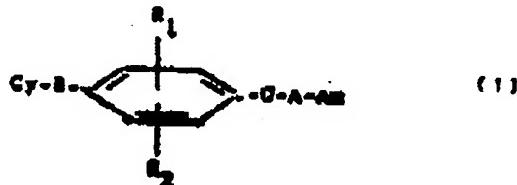
Claims

10

Claims for the following Contracting States : AT, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE,

- 1. Aminoalkoxyphenyl derivatives corresponding to the general formula:**

15



20

as well as their pharmaceutically acceptable salts, in which:

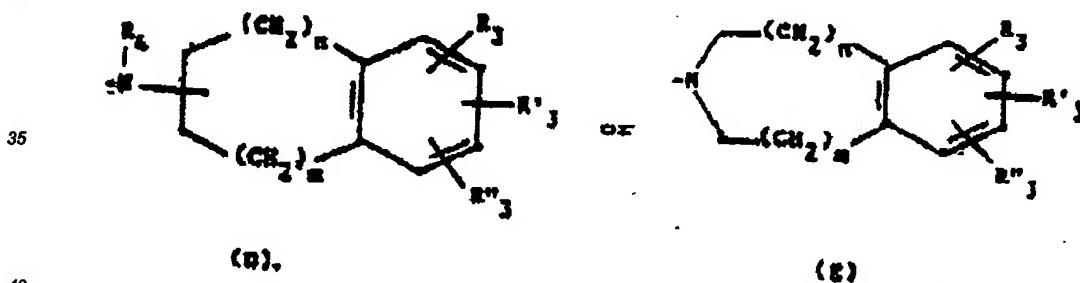
B represents a group -S-, -SO- or -SO_2- .

25 R_1 and R_2 , which are identical or different, each represent hydrogen, the methyl or ethyl radical or a halogen,

A represents a linear or branched C₂-C₅ alkylene radical or the 2-hydroxypropylene radical in which the hydroxyl is optionally substituted with a C₁-C₄ alkyl radical,

Am represents a group:

30



40

in which: R_3 , R'_3 and R''_3 , which are identical or different, each represent hydrogen, a halogen atom, a C_1 - C_4 alkyl group or a C_1 - C_4 alkoxy group.

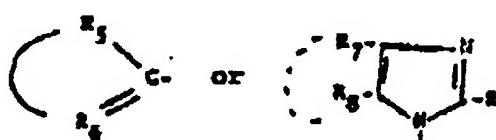
R₄ represents hydrogen or a C₁-C₈ alkyl radical.

15

n and *m*, which may be identical or different, each representent 0, 1, 2 or 3,

Cy represents a group of formula:

50



R represents hydrogen, a C₁-C₈ alkyl radical, a C₃-C₈ cycloalkyl radical, a benzyl radical or a phenyl radical which is optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms or from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy or nitro groups.

R_5 and R_6 are taken together, with the carbon atom to which they are attached, to form:

- a mono- or dicyclic carbocyclic group which is optionally aromatic, having from 5 to 10 carbon atoms and optionally substituted with a group R in the α position with respect to the methyne group.

- a 5-membered heterocyclic group which is optionally aromatic, the heteroatoms or heterogroups being chosen from groups O, S, N,



5

O and N; O and



10

S and



15

S and



20

N and N; N and



25

the heterocyclic group being optionally substituted with a group R as defined above in the α position with respect to the methyne group, and optionally substituted with one or two groups chosen from C₁-C₄ alkyl and phenyl groups,

- a mono- or dicyclic heterocyclic group having from 6 to 10 members and being optionally aromatic, the heteroatoms or heterogroups being chosen from groups O, S, N,



30

O and N; O and



35

S and N; S and



40

N and N; N and



45

the heterocyclic group being optionally substituted with a group R as defined above in the α position with respect to the methyne group,

R₇ and R₈, which are identical or different, each represent hydrogen, a C₁-C₄ lower alkyl radical or a phenyl radical, or when they are taken together, with the carbon atoms to which they are attached, represent a 6-membered carbocycle which is optionally aromatic,

R₉ represents hydrogen or a C₁-C₄ alkyl, phenyl, benzyl or halobenzyl group.

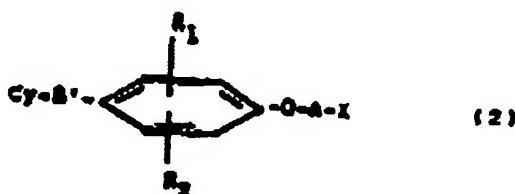
50

2. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which Cy represents a phenyl, cyclohexenyl, indenyl, naphthyl, dihydronaphthyl, pyridyl, dihydropyridyl, furyl, dihydrofuryl, thieryl, dihydrothienyl, pyrrolyl, dihydropyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, quinolyl, benzisoxazolyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, indolixinyl, thienopyridyl, tetrahydrothienopyridyl, pyrrolopyridyl, pyrazolopyridyl, pyrrolopyridazinyl or imidazopyridyl, group.

55

3. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which Cy represents an indolizinyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl, oxazolyl, pyrazolyl, phenyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl or imidazo[1,2-a]pyridyl group.

4. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which B represents a group $-SO_2^-$.
5. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which R_1 and R_2 each represent hydrogen.
- 5 6. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which R_3 , R'_3 and R''_3 represent hydrogen or methoxy.
- 10 7. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which R represents the isopropyl or cyclopropyl group.
8. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which the pharmaceutically acceptable salt is the oxalate or the hydrochloride.
- 15 9. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, chosen from:
- 1-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxyl]benzenesulphonyl]-2-isopropylindolizine,
2-ethyl-3-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]benzothiophene,
4-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-5-isopropyloxazole,
4-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-5-ethyl-1-methyl-
20 pyrazole,
4-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-5-isopropyl-1-methylpyrazole,
3-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-2-isopropyl-1-methylindole,
25 1-[4-[4-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)butoxy]benzenesulphonyl]-2-isopropylindolizine,
2-isopropyl-4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]-3-benzenesulphonylbenzofuran,
2-ethyl-4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]-3-benzenesulphonylbenzofuran,
4-[2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-N-isoquinolyl)propoxy]phenyl (2-isopropylphenyl) sulphone,
4-[N-(5,6,7,8,9-pentahydro-9-benzocycloheptenyl)-3-N-methylaminoproxy]-3-benzenesulphonyl-2-isopropyl-1-methylindole,
30 4-[N-methyl-3-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)aminoproxy]-3-benzenesulphonyl-2-isopropyl-1-methylindole,
4-[N-methyl-3-N-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)aminoproxy]-1-benzenesulphonyl-2-isopropylindolizine,
35 4-[N-methyl-3-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)aminoproxy]-3-benzenesulphonyl-2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridine
and their pharmaceutically acceptable salts.
- 40 10. Process for the preparation of aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1 in which A is as defined in Claim 1 and B represents a group $-S-$ or $-SO_2^-$, characterized in that a 4-alkoxyphenyl derivative of general formula:



in which B represents a group $-S-$ or $-SO_2^-$: Cy, R_1 and R_2 have the same meanings as in Claim 1; A has the same meaning as above and X represents a halogen atom or an arylsulphonyloxy group having 1 to 4 carbon atoms or an arylsulphonyloxy group having 6 to 10 carbon atoms is condensed, in the presence of an acid acceptor, in a polar or nonpolar solvent and at a temperature between room temperature and the reflux temperature, with an amine of general formula:

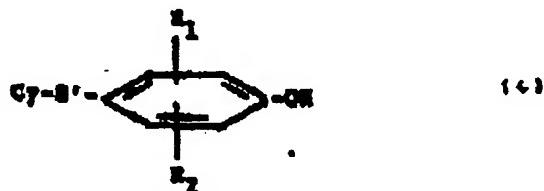


in which Am has the same meaning as in Claim 1, to form the desired derivative which is reacted, if so desired, with an organic or inorganic acid to form a pharmaceutically acceptable salt of this derivative.

11. Process for the preparation of aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which A is as defined in Claim 1 and B represents a group -S- or -SO₂-, characterized in that a 4-hydroxyphenyl derivative of general formula:

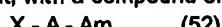
5

10



in which B' represents a group -S- or -SO₂- and Cy, R₁ and R₂ have the same meanings as in Claim 1 is reacted, in the presence of a basic agent, with a compound of general formula

15



20

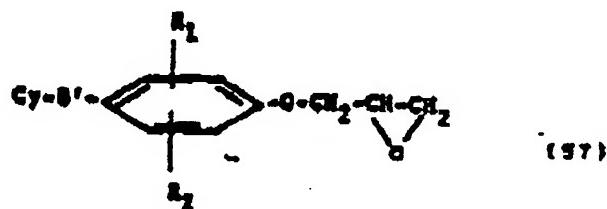
in which X represents a halogen atom or an alkylsulphonyloxy group having from 1 to 4 carbon atoms or an arylsulphonyloxy group having 6 to 10 carbon atoms, A is as defined above and Am has the same value as in Claim 1, the reaction taking place at reflux and in a suitable solvent to obtain the desired derivative, which it is possible, if so desired, to react with a suitable organic or inorganic acid in order to form a pharmaceutically acceptable salt.

25

12. Process for the preparation of aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which A represents the 2-hydroxypropylene radical which is optionally substituted and B represents a group -S- or -SO₂-, characterized in that an oxiranylmethoxy derivative of general formula:

30

35



40

in which B' represents a group -S- or -SO₂- and Cy, R₁ and R₂ have the same meanings as in Claim 1, is treated at reflux with an amine of general formula:



45

in which Am has the same meaning as in Claim 1, in a polar solvent or in an excess of the said amine in order to give:

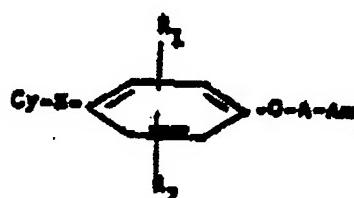
- the desired derivative, in free base form, in which A represents a 2-hydroxypropylene radical
- an aminoalkoxyphenyl derivative which can be reacted with an alkyl halide having from 1 to 4 carbon atoms and in the presence of a strong base, which gives the desired derivative in free base form, in which A represents a 2-hydroxypropylene radical in which the hydroxyl is substituted with an alkyl having from 1 to 4 carbon atoms,

50

the aminoalkoxyphenyl derivative thus obtained being able, if so desired, to be reacted with an organic or inorganic acid in order to form a pharmaceutically acceptable salt.

55

13. Process for the preparation of aminoalkoxyphenyl derivatives according to claim 1, in which B represents a group -SO-, characterized in that a sulphide of general formula:



in which Cy, R₁, R₂, A and Am have the same meanings as in Claim 1, this sulphide being in free base or salt form, is treated with an oxidizing agent in order to form the desired derivative in free base or salt form, and in that the salt thus obtained is treated with a basic agent in order to give the desired derivative in free base form, the free base thus obtained being, if so desired, reacted with an organic or inorganic acid in order to form a pharmaceutically acceptable salt of this derivative.

- 10 14. Process according to Claim 13, characterized in that the oxidizing agent is sodium periodate, potassium permanganate or 3-chloroperbenzoic acid.

15 15. Pharmaceutical or veterinary compositions containing, as active principle, at least one aminoalkoxyphenyl derivative according to one of Claims 1 to 9, in combination with a suitable pharmaceutical vehicle or excipient.

15 16. Pharmaceutical or veterinary compositions according to claim 15, for the treatment of pathological syndromes of the cardiovascular system, containing from 50 mg to 500 mg of active principle.

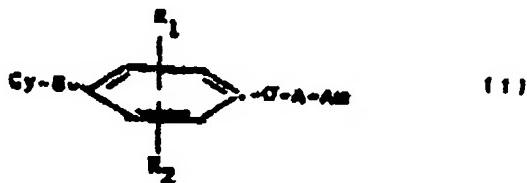
20 17. Use of at least one aminoalkoxyphenyl derivative according to any one of claims 1 to 9 for the production of a medicament.

20 18. Use of at least one aminoalkoxyphenyl derivative according to any one of claims 1 to 9 for the production of a medicament intended for the treatment of pathological syndromes of the cardiovascular system.

20 19. Use of at least one aminoalkoxyphenyl derivative according to any one of claims 1 to 9 for the production of a medicament intended for the treatment of ocular pathological complaints.

Claims for the following Contracting State : ES

- 1. Process for the preparation of aminoalkoxyphenyl derivatives corresponding to the general formula:**



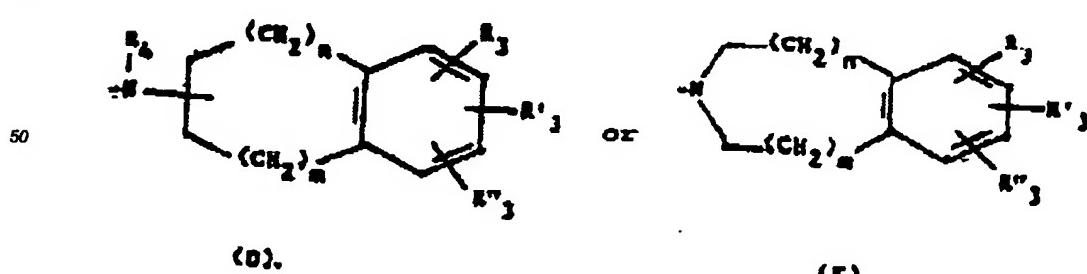
as well as their pharmaceutically acceptable salts, in which:

B represents a group -S-, -SO- or -SO₂-.

40 R₁ and R₂, which are identical or different, each represent hydrogen, the methyl or ethyl radical or a halogen.

A represents a linear or branched C₂-C₆ alkylene radical or the 2-hydroxypropylene radical in which the hydroxyl is optionally substituted with a C₁-C₄ alkyl radical,

Am represents a group:

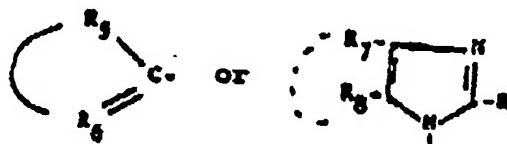


in which: R₃, R'₃ and R''₃, which are identical or different, each represent hydrogen, a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group or a C₁-C₆ alkoxy group.

R₁ represents hydrogen or a C₁-C₄ alkyl radical

n and m, which may be identical or different, each representent 0, 1, 2 or 3,
 Cy represents a group of formula:

5



10

R represents hydrogen, a C₁-C₈ alkyl radical, a C₃-C₈ cycloalkyl radical, a benzyl radical or a phenyl radical which is optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms or from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy or nitro groups,

15

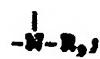
R₅ and R₆ are taken together, with the carbon atom to which they are attached, to form:

- a mono- or dicyclic carbocyclic group which is optionally aromatic, having from 5 to 10 carbon atoms and optionally substituted with a group R in the α position with respect to the methyne group,
- a 5-membered heterocyclic group which is optionally aromatic, the heteroatoms or heterogroups being chosen from groups O, S, N,

20



O and N; O and



25

S and



30

S and



35

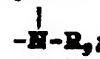
N and N; -N and



40

the heterocyclic group being optionally substituted with a group R as defined above in the α position with respect to the methyne group, and optionally substituted with one or two groups chosen from C₁-C₄ alkyl and phenyl groups,

- a mono- or dicyclic heterocyclic group having from 6 to 10 members and being optionally aromatic, the heteroatoms or heterogroups being chosen from groups O, S, N,



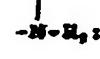
45

O and N; O and



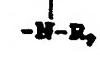
50

S and N; S and



55

N and N; N and

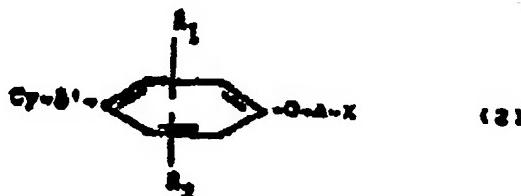


groups, the heterocyclic group being optionally substituted with a group R as defined above in the α position with respect to the methyne group,

R_7 and R_8 , which are identical or different, each represent hydrogen, a C₁-C₄ lower alkyl radical or a phenyl radical, or when they are taken together, with the carbon atoms to which they are attached, represent a 6-membered carbocycle which is optionally aromatic,

5 R_9 represents hydrogen or a C₁-C₄ alkyl, phenyl, benzyl or halobenzyl group, characterized in that
A/ when A is as defined previously and B represents a group -S- or -SO₂-, a 4-alkoxyphenyl derivative of general formula:

10



15

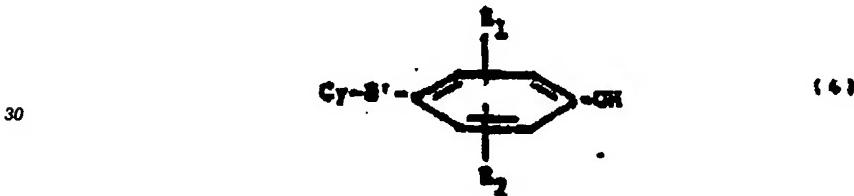
in which B represents a group -S- or -SO₂-, Cy, R₁ and R₂ have the same meanings as previously; A has the same meaning as above and X represents a halogen atom or an alkylsulphonyloxy group having 1 to 4 carbon atoms or an arylsulphonyloxy group having 6 to 10 carbon atoms is condensed, in the presence of an acid acceptor, in a polar or nonpolar solvent and at a temperature between room temperature and the reflux temperature, with an amine of general formula:



20

in which Am has the same meaning as previously,
- or a 4-hydroxyphenyl derivative of general formula:

25



35

in which B' represents a group -S- or -SO₂-, and Cy, R₁ and R₂ have the same meanings as previously is reacted, in the presence of a basic agent, with a compound of general formula

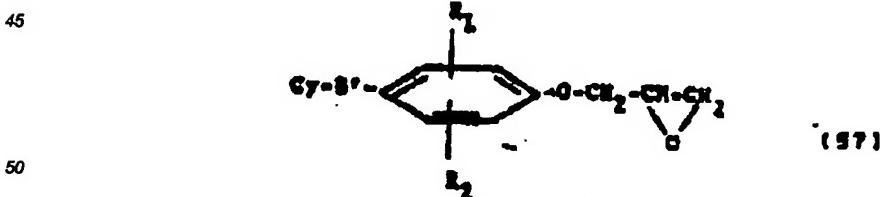


40

in which X represents a halogen atom or an alkylsulphonyloxy group having from 1 to 4 carbon atoms or an arylsulphonyloxy group having 6 to 10 carbon atoms, A is as defined above and Am has the same value as previously, the reaction taking place at reflux and in a suitable solvent;

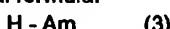
B/ when A represents the 2-hydroxypropylene radical which may be optionally substituted and B represents a group -S- or -SO₂-, an oxiranylmethoxy derivative of general formula:

45



50

in which B' represents a group -S- or -SO₂-, and Cy, R₁ and R₂ have the same meanings as previously, is treated at reflux with an amine of general formula:



55

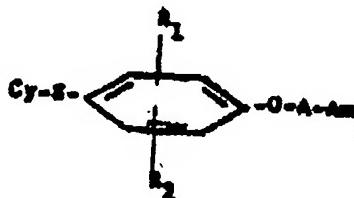
in which Am has the same meaning as in previously, in a polar solvent or in an excess of the said amine in order to give:

- the desired derivative, in free base form, in which A represents a 2-hydroxypropylene radical
- an aminoalkoxyphenyl derivative which can be reacted with an alkyl halide having from 1 to 4 carbon

atoms and in the presence of a strong base, which gives the desired derivative in free base form, in which A represents a 2-hydroxypropylene radical in which the hydroxyl is substituted with an alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, and

5 C/ when B represents a group -SO₂- a sulphide of general formula:

10



15

in which Cy, R₁, R₂, A and Am have the same meanings as previously, this sulphide being in free base or salt form, is treated with an oxidizing agent in order to form the desired derivative in free base or salt form, and the salt thus obtained is treated with a basic agent in order to give the desired derivative in free base form, the aminoalkoxyphenyl derivative thus obtained being, if so desired, reacted with an organic or inorganic acid in order to form a pharmaceutically acceptable salt of this derivative.

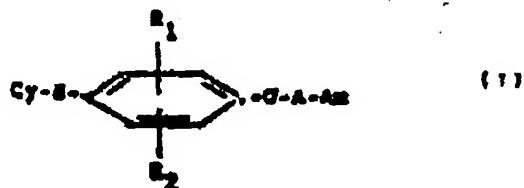
- 20
2. Process according to Claim 1, characterized in that the oxidizing agent is sodium periodate, potassium permanganate or 3-chloroperbenzoic acid.
 - 25 3. Process according to Claim 1, characterized in that aminoalkoxyphenyl derivatives of general formula (1) are prepared in which Cy represents a phenyl, cyclohexenyl, indenyl, naphthyl, dihydronaphthyl, pyridyl, dihydropyridyl, furyl, dihydrofuryl, thienyl, dihydrothienyl, pyrrolyl, dihydropyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, quinolyl, benzisoxazolyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, indolizinyl, thienopyridyl, tetrahydrothienopyridyl, pyrrolopyridyl, pyrazolopyridyl, pyrrolopyridazinyl or imidazopyridyl group.
 - 30 4. Process according to Claim 1, characterized in that aminoalkoxyphenyl derivatives of general formula (1) are prepared in which Cy represents an indolizinyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl, oxazolyl, pyrazolyl, phenyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl or imidazo[1,2-a]pyridyl group.
 - 35 5. Process according to Claim 1, characterized in that aminoalkoxyphenyl derivatives of general formula (1) are prepared in which B represents a group -SO₂-.
 6. Process according to Claim 1, characterized in that aminoalkoxyphenyl derivatives of general formula (1) are prepared in which R₁ and R₂ each represent hydrogen.
 - 40 7. Process according to Claim 1, characterized in that aminoalkoxyphenyl derivatives of general formula (1) are prepared in which R₃, R'₃ and R"₃ represent hydrogen or methoxy.
 8. Process according to Claim 1, characterized in that aminoalkoxyphenyl derivatives of general formula (1) are prepared in which R represents the isopropyl or cyclopropyl group.
 - 45 9. Process according to Claim 1, characterized in that aminoalkoxyphenyl derivatives of general formula (1) are prepared in which the pharmaceutically acceptable salt is the oxalate or the hydrochloride.
 - 50 10. Process according to Claim 1, characterized in that aminoalkoxylphenyl derivatives are prepared which are chosen from:
1-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-2-isopropylindolizine,
2-ethyl-3-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]benzothiophene,
4-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-5-isopropylloxazole,
4-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-5-ethyl-1-methylpyrazole,
4-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-5-isopropyl-1-methylpyrazole,

5 3-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-2-isopropyl-1-methylindole,
 1-[4-[4-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)butoxy]benzenesulphonyl]-2-isopropylindolizine,
 2-isopropyl-4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]-3-benzenesulphonylbenzofuran,
 2-ethyl-4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]-3-benzenesulphonylbenzofuran,
 4-[2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-N-isoquinolyl)propoxy]phenyl (2-isopropylphenyl) sulphone,
 4-[N-(5,6,7,8,9-pentahydro-9-benzocycloheptenyl)-3-N-methylaminoproxy]-3-benzenesulphonyl-2-isopropyl-1-methylindole,
 4-[N-methyl-3-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)aminoproxy]-3-benzenesulphonyl-2-isopropyl-1-methylindole,
 4-[N-methyl-3-N-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)aminoproxy]-1-benzenesulphonyl-2-isopropylindolizine,
 15 4-[N-methyl-3-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)aminoproxy]-3-benzenesulphonyl-2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridine
 and their pharmaceutically acceptable salts.

- 20 11. Process for the preparation of a pharmaceutical or veterinary composition, as active principle, at least one aminoalkoxyphenyl derivative prepared according to one of Claims 1 to 10 is added to a suitable pharmaceutical vehicle or excipient.
- 25 12. Process for the preparation of a pharmaceutical or veterinary composition according to Claim 11 for the treatment of pathological syndromes of the cardiovascular system, containing from 50 mg to 500 mg of active principle.
- 30 13. Process for the preparation of a pharmaceutical or veterinary composition according to Claim 11 for the treatment of ocular pathological complaints.

35 Claims for the following Contracting State : GR

1. Aminoalkoxyphenyl derivatives corresponding to the general formula:



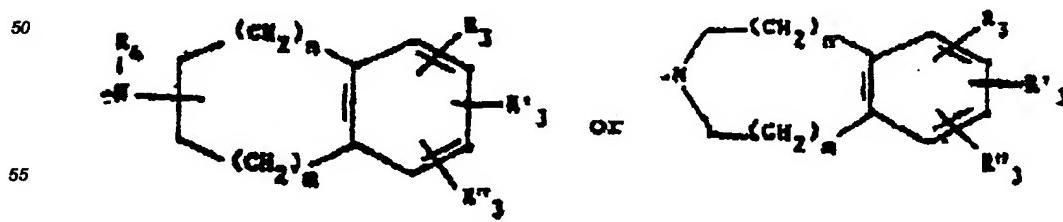
40 as well as their pharmaceutically acceptable salts, in which:

B represents a group -S-, -SO- or -SO₂-,

45 R₁ and R₂, which are identical or different, each represent hydrogen, the methyl or ethyl radical or a halogen,

A represents a linear or branched C₂-C₅ alkylene radical or the 2-hydroxypropylene radical in which the hydroxyl is optionally substituted with a C₁-C₄ alkyl radical,

Am represents a group:



(D)

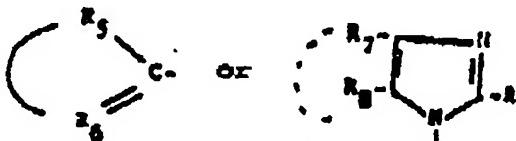
in which: R₃, R'₃ and R"₃, which are identical or different, each represent hydrogen, a halogen atom, a C₁-C₄ alkyl group or a C₁-C₄ alkoxy group,

5 R₄ represents hydrogen or a C₁-C₈ alkyl radical,

n and m, which may be identical or different, each representent 0, 1, 2 or 3,

Cy represents a group of formula:

10



15

R represents hydrogen, a C₁-C₈ alkyl radical, a C₃-C₆ cycloalkyl radical, a benzyl radical or a phenyl radical which is optionally substituted with one or more substituents, which may be identical or different, chosen from halogen atoms or from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy or nitro groups,

R₅ and R₆ are taken together, with the carbon atom to which they are attached, to form:

20

- a mono- or dicyclic carbocyclic group which is optionally aromatic, having from 5 to 10 carbon atoms and optionally substituted with a group R in the α position with respect to the methyne group,
- a 5-membered heterocyclic group which is optionally aromatic, the heteroatoms or heterogroups being chosen from groups O, S, N,



25

O and N; O and



30

S and



S and



35

N and N; N and



40

the heterocyclic group being optionally substituted with a group R as defined above in the α position with respect to the methyne group, and optionally substituted with one or two groups chosen from C₁-C₄ alkyl and phenyl groups,

45

- a mono- or dicyclic heterocyclic group having from 6 to 10 members and being optionally aromatic, the heteroatoms or heterogroups being chosen from groups O, S, N,



50

O and N; O and



55

S and N; S and



N and N; N and



the heterocyclic group being optionally substituted with a group R as defined above in the α position with respect to the methyne group,

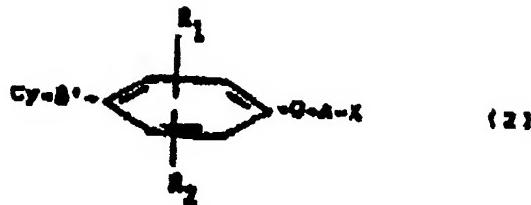
R_7 and R_8 , which are identical or different, each represent hydrogen, a C₁-C₄ lower alkyl radical or a phenyl radical, or when they are taken together, with the carbon atoms to which they are attached, represent a 6-membered carbocycle which is optionally aromatic,

R_9 represents hydrogen or a C₁-C₄ alkyl, phenyl, benzyl or halobenzyl group.

- 10 2. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which Cy represents a phenyl, cyclohexenyl, indenyl, naphthyl, dihydronaphthyl, pyridyl, dihydropyridyl, furyl, dihydrofuryl, thienyl, dihydrothienyl, pyrrolyl, dihydropyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, quinolyl, benzisoxazolyl, cinnolinyl, quinoxaliny, quinazolinyl, indolizinyl, thienopyridyl, tetrahydrothienopyridyl, pyrrolopyridyl, pyrazolopyridyl, pyrrolopyridazinyl or imidazopyridyl group.
- 15 3. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which Cy represents an indolizinyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl, oxazolyl, pyrazolyl, phenyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl or imidazo[1,2-a]pyridyl group.
- 20 4. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which B represents a group -SO₂-.
5. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which R_1 and R_2 each represent hydrogen.
- 25 6. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which R_3 , R'_3 and R''_3 representent hydrogen or methoxy.
7. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which R represents the isopropyl or cyclopropyl group.
- 30 8. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which the pharmaceutically acceptable salt is the oxalate or the hydrochloride.
9. Aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, chosen from:
 1-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-2-isopropylindolizine,
 2-ethyl-3-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]benzothiophene,
 4-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-5-isopropyloxazole,
 4-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-5-ethyl-1-methylpyrazole,
 4-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-5-isopropyl-1-methylpyrazole,
 3-[4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]benzenesulphonyl]-2-isopropyl-1-methylindole,
 1-[4-[4-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)butoxy]benzenesulphonyl]-2-isopropylindolizine,
 2-isopropyl-4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]-3-benzenesulphonylbenzofuran,
 2-ethyl-4-[3-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-N-isoquinolyl)propoxy]-3-benzenesulphonylbenzofuran,
 4-[2-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-N-isoquinolyl)propoxy]phenyl (2-isopropylphenyl) sulphone,
 4-[N-(5,6,7,8,9-pentahydro-9-benzocycloheptenyl)-3-N-methylaminoproxy]-3-benzenesulphonyl-2-isopropyl-1-methylindole,
 4-[N-methyl-3-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)aminoproxy]-3-benzenesulphonyl-2-isopropyl-1-methylindole,
 4-[N-methyl-3-N-(6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)aminoproxy]-1-benzenesulphonyl-2-isopropylindolizine,
 4-[N-methyl-3-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)aminoproxy]-3-benzenesulphonyl-2-isopropylpyrazolo[1,5-a]pyridine
 and their pharmaceutically acceptable salts.
- 55 10. Process for the preparation of aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1 in which A is as defined

in Claim 1 and B represents a group -S- or -SO₂-; characterized in that a 4-alkoxyphenyl derivative of general formula:

5



10

in which B represents a group -S- or -SO₂-; Cy, R₁ and R₂ have the same meanings as in Claim 1; A has the same meaning as above and X represents a halogen atom or an alkylsulphonyloxy group having 1 to 4 carbon atoms or an arylsulphonyloxy group having 6 to 10 carbon atoms is condensed, in the presence of an acid acceptor, in a polar or nonpolar solvent and at a temperature between room temperature and the reflux temperature, with an amine of general formula:



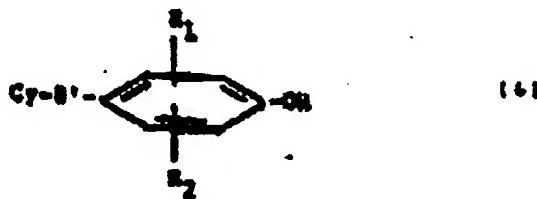
20

in which Am has the same meaning as in Claim 1, to form the desired derivative which is reacted, if so desired, with an organic or inorganic acid to form a pharmaceutically acceptable salt of this derivative.

25

11. Process for the preparation of aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which A is as defined in Claim 1 and B represents a group -S- or -SO₂-, characterized in that a 4-hydroxyphenyl derivative of general formula:

30



35

in which B' represents a group -S- or -SO₂- and Cy, R₁ and R₂ have the same meanings as in Claim 1 is reacted, in the presence of a basic agent, with a compound of general formula



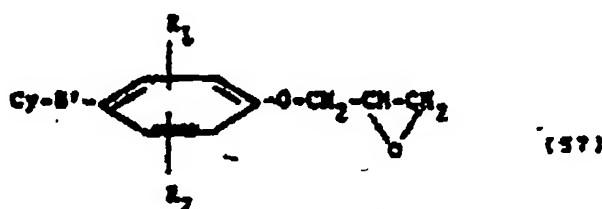
40

in which X represents a halogen atom or an alkylsulphonyloxy group having from 1 to 4 carbon atoms or an arylsulphonyloxy group having 6 to 10 carbon atoms, A is as defined above and Am has the same value as in Claim 1, the reaction taking place at reflux and in a suitable solvent to obtain the desired derivative, which it is possible, if no desired, to react with a suitable organic or inorganic acid in order to form a pharmaceutically acceptable salt.

45

12. Process for the preparation of aminoalkoxyphenyl derivatives according to Claim 1, in which A represents the 2-hydroxypropylene radical which is optionally substituted and B represents a group -S- or -SO₂-, characterized in that an oxiranylmethoxy derivative of general formula:

50



55

in which B' represents a group -S- or -SO₂- and Cy, R₁ and R₂ have the same meanings as in Claim 1, is treated at reflux with an amine of general formula:

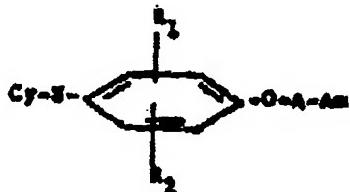
H - Am (3)

in which Am has the same meaning as in Claim 1, in a polar solvent or in an excess of the said amine in order to give:

- 5 - the desired derivative, in free base form, in which A represents a 2-hydroxypropylene radical
- an aminoalkoxyphenyl derivative which can be reacted with an alkyl halide having from 1 to 4 carbon atoms and in the presence of a strong base, which gives the desired derivative in free base form, in which A represents a 2-hydroxypropylene radical in which the hydroxyl is substituted with an alkyl having from 1 to 4 carbon atoms,
- 10 the aminoalkoxyphenyl derivative thus obtained being able, if so desired, to be reacted with an organic or inorganic acid in order to form a pharmaceutically acceptable salt.

13. Process for the preparation of aminoalkoxyphenyl derivatives according to claim 1, in which B represents a group -SO-, characterized in that a sulphide of general formula:

15



20

25 in which Cy, R₁, R₂, A and Am have the same meanings as in Claim 1, this sulphide being in free base or salt form, is treated with an oxidizing agent in order to form the desired derivative in free base or salt form, and in that the salt thus obtained is treated with a basic agent in order to give the desired derivative in free base form, the free base thus obtained being, if so desired, reacted with an organic or inorganic acid in order to form a pharmaceutically acceptable salt of this derivative.

- 30 14. Process according to Claim 13, characterized in that the oxidizing agent is sodium periodate, potassium permanganate or 3-chloroperbenzoic acid.
- 15. Process for the preparation of pharmaceutical or veterinary compositions, characterized in that at least one aminoalkoxyphenyl derivative according to one of Claims 1 to 9 is admixed with a suitable pharmaceutical vehicle or excipient.
- 35 16. Process for the preparation of pharmaceutical or veterinary compositions according to Claim 15, for the treatment of pathological syndromes of the cardiovascular system, containing from 50 mg to 500 mg of active principle.
- 40 17. Process for the preparation of pharmaceutical or veterinary compositions according to Claim 15 for the production of a medicament intended for the treatment of ocular pathological complaints.

45

50

55